



Aus der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
des Deutschen Herzzentrums München

„Etablierung eines submaximalen Belastungstests in der kardialen
Kernspintomographie“

Eva-Maria Steinlechner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. S. Fratz
(schriftliche Beurteilung)

Univ.-Prof. Dr. P. Ewert

(mündliche Prüfung)

2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 12.11.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.02.2016 angenommen.

Für meine Oma

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1.	Ergometrie.....	5
1.2.	Bildgebende Verfahren.....	8
1.3.	Zielsetzung.....	9
2	Material und Methoden	11
2.1.	Auswahlkriterien.....	11
2.2.	Die Probandengruppe.....	12
2.3.	Grundlagen der Spiroergometrie.....	13
2.4.	Die Spiroergometrie in der Studie.....	15
2.5.	Die Spirometrie unter submaximaler Belastung.....	16
2.6.	Die Kernspintomographie.....	20
2.6.1.	Physikalische und technische Grundlagen.....	20
2.6.2.	Die kardiale Kernspintomographie.....	24
2.6.2.1.	Volumetrie.....	24
2.6.2.2.	Flussmessung.....	29
2.7.	Die submaximale Belastung im MRT.....	31
2.8.	Reproduzierbarkeit der Methode.....	33
3	Ergebnisse	34
3.1.	Die Spiroergometrie.....	34
3.2.	Die Spirometrie unter submaximaler Belastung.....	36
3.3.	Die submaximale Belastung im MRT.....	42
3.4.	Die Überprüfung der Reproduzierbarkeit.....	46
4	Diskussion	52
4.1.	Bildqualität.....	52
4.2.	EKG-Triggerung.....	55
4.3.	"Kurze Achsen".....	55

4.4.	Schrittmacher.....	56
4.5.	Lerneffekt.....	57
5	Zusammenfassung	58
6	Abbildungsverzeichnis	61
7	Tabellenverzeichnis.....	62
8	Diagrammverzeichnis.....	63
9	Literaturverzeichnis.....	65
10	Danksagung	68

Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

BSA	<i>Body Surface Area</i> , die Körperoberfläche, gemessen in m ²
MRT	Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie
EKG	Elektrokardiographie
O ₂	Sauerstoff
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
N ₂	Stickstoff
Vo ₂	Sauerstoffaufnahme
Vo _{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme
Vco ₂	Kohlenstoffdioxidabgabe
AMV	Atemminutenvolumen
AF	Atemfrequenz
V _T	Atemzugvolumen
KG	Körpergewicht
HZV	Herzzeitvolumen
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
HF-Puls	Hochfrequenz-Puls
FID	<i>Free induction decay</i> , Freier Induktionsabfall
T ₁ ; T ₂	Gewichtungen bei der Kernspintomographie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDVI	Enddiastolisches Volumen, indiziert auf die Körperoberfläche
ESV	Endsystolisches Volumen
ESVI:	Endsystolisches Volumen, indiziert auf die Körperoberfläche
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumen, indiziert auf die Körperoberfläche

EF	Ejektionsfraktion
CO	<i>Cardiac output</i> , Herzzeitvolumen
CI	<i>Cardiac Index</i> , Herzzeitvolumenindex oder Herzindex
MPA	<i>Main pulmonary artery</i> , Pulmonalishauptstamm
RPA	<i>Right pulmonary artery</i> , rechte Pulmonalarterie
LPA	<i>Left pulmonary artery</i> , linke Pulmonalarterie
BP _{sys}	Systolischer Blutdruck
BP _{dia}	Diastolischer Blutdruck
MAP	<i>Mean arterial pressure</i> , mittlerer arterieller Druck

1. Einleitung

Patienten mit kardialen Erkrankungen leiden häufig unter verminderter Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit. Zur Planung einer adäquaten Therapie für diese Patienten ist es unerlässlich, ihre körperliche Leistungsfähigkeit mit einer objektiven Messmethode zu evaluieren und gegebenenfalls im Verlauf zu kontrollieren. Außerdem sollte man die Funktion ihres Herzens nicht nur in Ruhe, sondern auch unter Belastung messen. Mit den heutzutage üblichen klinischen Belastungstests wird dies fast ausschließlich unter maximaler Belastung der Patienten durchgeführt. Da gerade kardial vorbelastete Patienten im Alltag jedoch deutlich häufiger leichten bis mäßigen als maximalen Belastungen ausgesetzt sind, kann hierbei keine Aussage über die Alltagsbelastbarkeit dieser Menschen getroffen werden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen neuartigen Belastungstest zu etablieren, der eine objektive und exakte Messmethode zur Bestimmung der kardialen Funktion unter mäßiger Belastung bietet.

Die folgenden Abschnitte sollen eine kurze Übersicht über die bisher im klinischen Alltag verwendeten Methoden, die Funktion des Herzens unter Belastung darzustellen, geben. Auch die jeweiligen Vor- und Nachteile dieser Methoden werden hier erwähnt, um zu erläutern, welcher Zielsetzung die vorliegende Arbeit folgt.

1.1. Die Ergometrie

Bei einer Vielzahl kardialer Erkrankungen ist es von zentraler Bedeutung, zu wissen, wie gut das Herz eines Patienten unter Belastung funktioniert. Vor allem die Pumpfunktion des linken Ventrikels und das Herzzeitvolumen werden als prognostische Parameter für Mortalität, Hospitalisierungsrate und Lebensqualität angesehen. Der heutige Goldstandard zur Beurteilung der Herzfunktion unter Belastung, beispielsweise bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt, ist die Spiroergometrie. Es ist eine objektive Methode,

mittels derer eine Vielzahl kardialer sowie respiratorischer Parameter unter steigender Belastung gemessen werden können und die somit eine Prognose über die Mortalität des Patienten erlaubt. [1]

Bei der Spirometrie erbringt der Patient an einem Sportgerät eine Belastung, die nach einem vorgegebenen Protokoll langsam gesteigert wird. Während dieser Untersuchung werden zu definierten Zeitpunkten verschiedene Messungen durchgeführt – beispielsweise die Vitalparameter bestimmt oder ein EKG aufgezeichnet – um so die Funktion von Herz und Lunge unter Belastung zu überprüfen. Hierfür wurden bereits viele verschiedene Ergometer entworfen, die entweder die obere oder die untere Extremität beanspruchen. Die beiden hauptsächlich verwendeten Ergometer sind das Laufband- und das Fahrradergometer. [2] Auf die Grundlagen der Ergometrie wird im Kapitel „Material und Methoden“ noch näher eingegangen.

Der größte Nachteil an Spiroergometrie-Untersuchungen ist, dass viele Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen die für ihr Alter festgelegte Zielwattzahl nicht erreichen können [3], da sie die Untersuchung wegen auftretender Symptome vorzeitig abbrechen müssen. Meistens ist der limitierende Faktor die muskuläre Erschöpfung der oft untrainierten Personen, beispielsweise eine lokale Ermüdung der Quadrizepsmuskulatur beim Fahrradergometer. [4] Andere, häufige Abbruchkriterien sind EKG-Veränderungen (z.B. ST-Strecken-Senkungen, die auf eine Ischämie hinweisen können), Arrhythmien, pectanginöse Beschwerden und Dyspnoe. [2] Das Auftreten dieser Symptome ist ein Risiko, das bei jedem maximalen Belastungstest eingegangen wird.

Grundsätzlich besteht nicht nur die Möglichkeit, einen Patienten physikalisch, sondern auch pharmakologisch, meistens durch intravenöse Gabe von Dobutamin, zu belasten. Dobutamin ist ein sympathomimetisch wirkendes Medikament, das positiv inotrop und chronotrop auf das Herz wirkt und somit Herzfrequenz und Blutdruck anhebt. Es kann Arrhythmien und pectanginöse Beschwerden beim Patienten hervorrufen, da es den kardialen Sauerstoffbedarf erhöht. [5]

Der Dobutamin-Stress-Test kann in der Echokardiographie, aber auch im MRT durchgeführt werden. Er zeigt allerdings nur an, ob unter Belastung Symptome, wie z.B. Dyspnoe oder pectanginöse Beschwerden, auftreten, und nicht, wie

belastbar der Patient im Alltag ist. Des Weiteren hat diese Art der Belastung viele Risiken und Komplikationen. Häufig beschriebene Nebenwirkungen sind z.B. Blutdrucksteigerungen bis zu hypertensiven Entgleisungen und dadurch bedingte Blutungen. [6] Der Blutdruckanstieg, und dadurch auch die Komplikationsrate, scheint zwar niedriger zu sein als bei physikalisch induziertem Stress [7], doch die Methode ist invasiv und die Reaktionen des Patienten auf pharmakologisch induzierten Stress lassen sich im Vorfeld nur schwer einschätzen und können nicht so schnell beendet werden wie physikalische Belastungen. Daher wird die mechanische Belastung, sofern es dem Patienten möglich ist, immer der pharmakologischen Belastung vorgezogen.

Vor einigen Jahren hat die niederländische Firma LODE, ein Teil der LODE Holding B.V., ein Ergometer erfunden, bei dem der Proband erstmalig während der Belastung im MRT liegt und seine Füße in Pedalen stecken, die am Ende der Untersuchungsfläche angebracht sind. Während der MRT-Untersuchung kann er mit den Beinen Bewegungen durchführen und sich so belasten. Diese speziell für MRT konstruierten Ergometer gibt es in 3 Varianten – mit Auf- und Abwärtsbewegungen, mit Bewegungen zum Patienten hin bzw. von ihm weg und mit kreisförmigen Bewegungen („Fahrradfahren im Liegen“). [8] Da es erstmalig die Ergometrie mit der Bildgebung der Kernspintomographie verbindet, bietet es die Möglichkeit, hochauflösende Bilder eines maximal ausbelasteten Herzens anzufertigen und eine Vielzahl relevanter Parameter dabei zu messen. Leider können die Testpersonen auch mit diesem Ergometer nur maximal belastet werden und es ist, wie alle anderen bisherigen Ergometer, sehr teuer. Daher ist es für die Zielsetzung dieser Studie, einen günstigen, submaximalen Belastungstest zu entwerfen, nicht von Bedeutung.

Um die Auswirkung mäßiger Belastung auf einen Patienten abschätzen zu können, wurden sogenannte „submaximale“ Stresstests, wie z.B. der 6-Minuten-Gehtest, entwickelt. Diese Belastungstests haben den großen Vorteil, dass sie dem Untersucher ein adäquateres Bild davon geben, wie gut der Patient sich außerhalb der Klinik im Alltag zurechtfinden wird, da der durchschnittliche herzkrank Patient sich nur sehr selten maximal ausbelastet, aber geringfügige, länger dauernde Belastungen häufig erbringen muss, beispielsweise beim Spa-

zierengehen oder langsamen Fahrradfahren. Dies ist genau die Art von Belastung, die gerade ältere, herzkranken Menschen im Alltag erbringen sollen, um ihre körperliche Fitness zu trainieren, aber sich nicht zu überlasten. Hinsichtlich der Alltagsbelastbarkeit eines Patienten sind diese submaximalen Stresstests daher besonders aussagekräftig. Im Gegensatz zu der klassischen Spiroergometrie werden bei den bisherigen submaximalen Untersuchungen jedoch keine klar definierten Belastungen nach einem vorgegebenen Testprotokoll erbracht und es werden kaum objektive Parameter erhoben. Daher liefern diese Tests den behandelnden Ärzten zwar einen guten Überblick über die Leistungsfähigkeit ihres Patienten, sind jedoch leider in ihrer Aussagekraft bezüglich objektiver Ergebnisse und damit in ihrer klinischen Relevanz eingeschränkt.

Der im klinischen Alltag am häufigsten verwendete submaximale Belastungstest ist der 6-Minuten-Gehtest, eine einfache und günstige Methode, die Leistungsfähigkeit eines Patienten im Verlauf, d.h. zu mehreren Messzeitpunkten (beispielsweise vor und nach einer Intervention) zu überprüfen. Hierfür wird einfach die Gehstrecke, die in 6 Minuten bewältigt werden kann, gemessen. Der Test ist reproduzierbar, weist allerdings einen signifikanten Lerneffekt auf. [9] Desweiteren ist das Testergebnis stark abhängig von einer Reihe funktioneller Beeinträchtigungen des Patienten, die sowohl seine zu beurteilende Grunderkrankung, als auch weitere unabhängige Faktoren betreffen. So verursacht der Test beispielsweise bei Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz eine maximale körperliche Belastung, bei Personen mit einer geringgradigen Herzinsuffizienz dagegen nur eine submaximale Belastung. Gleichzeitig können Testpersonen mit weiteren Beeinträchtigungen, beispielsweise durch pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), nur kurze Gehstrecken zurücklegen; dies spiegelt aber nicht den Grad ihrer kardiopulmonalen Beeinträchtigung wider. All diese Faktoren müssen bei der Auswertung der Testergebnisse bedacht werden und mindern die Aussagekraft des 6-Minuten-Gehtests. [10]

1.2. Bildgebende Verfahren [11]

Es gibt verschiedene bildgebende Verfahren, mit denen man das Herz unter Belastung darstellen kann – so beispielsweise die Echokardiographie und die

Kernspintomographie. Mit beiden Methoden lassen sich vergleichbare Resultate erzielen [12], beide haben Vor- und auch Nachteile.

Bei der Echokardiographie werden Schallsignale ausgesendet und von den verschiedenen Geweben, beispielsweise von Knochen und Flüssigkeit, unterschiedlich stark reflektiert. [13] Hiermit werden je nach Lokalisation des Schallkopfes bestimmte Strukturen des Herzens und der herznahen Gefäße bildlich dargestellt. Der Nachteil der Echokardiographie ist, dass sie sehr stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt und viele Werte nur abgeschätzt, nicht jedoch objektiv gemessen werden können. [14] Dafür ist es eine sichere, schnelle und günstige Methode, mit der viele wichtige Aussagen, beispielsweise hinsichtlich der Pumpfunktion der Ventrikel, getroffen werden können.

Bei der kardialen Magnetresonanztomographie werden durch magnetische Signale Protonen in den Körpergeweben zu einer magnetischen Ausrichtung angeregt, wodurch dann hochauflösende Schnittbilder des Herzens und der herznahen Gefäße angefertigt werden können. Es ist eine sichere Methode, die jedoch einige Kontraindikationen hat, beispielsweise ältere implantierte Schrittmacher oder Klaustrophobie der Patienten. [15] Nachteile der Kernspintomographie sind vor allem die lange Untersuchungsdauer von 30-60 Minuten und die hohen Kosten und, damit einhergehend, die fehlende Verfügbarkeit in vielen Kliniken. Dafür liefert sie objektivierbare Parameter, so dass die Qualität der Messung nur zu einem geringen Teil vom Untersucher abhängig ist. Mit der kardialen Kernspintomographie können eine große Anzahl hämodynamischer Parameter sehr exakt gemessen werden.

1.3. Zielsetzung

Ziel dieser Dissertation ist es, einen neuen Belastungstest zu entwerfen und zu evaluieren, der eine geringfügige, aber langdauernde Belastung während einer MRT-Untersuchung des Herzens ermöglicht. Die neue Methode soll leicht erlernbar und, unabhängig vom jeweiligen Trainingszustand, von jedem Patienten durchführbar sein. Damit die Ergebnisse reproduzierbar und somit aussagekräftig sind, soll der Test nicht anfällig gegenüber Störeinflüssen, wie z.B. der Ta-

gesform des Patienten, sein, und die Ergebnisse dürfen nicht von der Erfahrung des Untersuchers abhängen.

Im Gegensatz zu vielen anderen Ergometern, die sehr teuer sind, soll das neue Ergometer eine simple und günstige Konstruktion sein, die dennoch effektiv ist. Es soll die Möglichkeit liefern, zahlreiche wichtige Parameter, die die Alltagsbelastbarkeit eines Patienten abbilden, exakt zu messen und damit eine Prognose hinsichtlich der Lebensqualität und Mortalität der Betroffenen liefern.

2. Material und Methoden

2.1. Auswahlkriterien

Für die Studie wurden gesunde Probanden rekrutiert, die eine Reihe von Auswahlkriterien erfüllen mussten. Diese sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Einschlusskriterien

Guter Allgemein- und Ernährungszustand
Alter > 18 Jahre und <50 Jahre

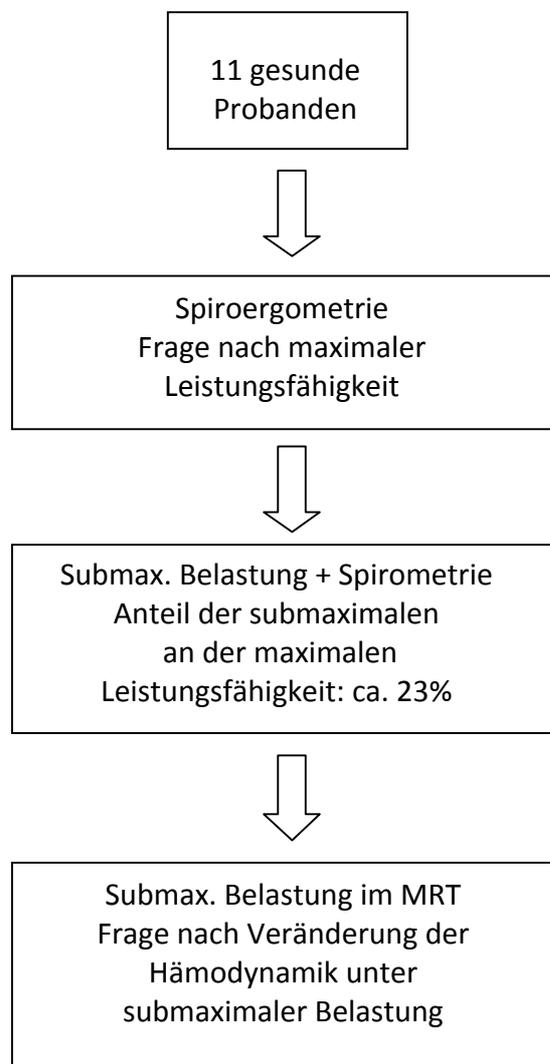
Ausschlusskriterien

Alter > 50 Jahre und <18 Jahre
Schlechter Allgemeinzustand
Angeborene oder erworbene Herzfehler jeglicher Art
Ausschlusskriterien für die Spiroergometrie, beispielsweise Dyspnoe/ kardi-ale Arrhythmien/pectanginöse Beschwerden unter Belastung; Vitalpara-meter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung etc.) außerhalb des Normbereichs [16]
Ausschlusskriterien für die Kernspintomographie, beispielsweise Klaustrophobie (oder andere Zustände, die eine Sedierung erforderlich machen würden), metallische Implantate jeglicher Art (z.B. ältere Schrittmacher-Implantate, Prothesen), metallische Splitter im Körper oder Einschränkungen der Untersuchung, die durch Größe oder Gewicht des Probanden entstehen würden [15,17]
Unmöglichkeit, während der MRT-Untersuchung mehrmals den Atem für ca. 8 – 12 Sekunden anzuhalten
Schwangerschaft und Stillzeit

Vorraussichtlich unter Belastung auftretende kardiale Arrhythmien, beispielsweise wegen vorbekannter Extrasystolie, die die Qualität des abgeleiteten EKGs während der MRT-Untersuchung herabsetzen würden
Einnahme kardial wirksamer Medikamente (z.B. β -Blocker), die die Vitalparameter oder die Herzfunktion beeinflussen

Tab. 2.1. Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien

2.2. Die Probandengruppe



Diagr. 2.1.: Das Flussdiagramm zeigt die einzelnen Untersuchungen, die mit der ersten Probandengruppe durchgeführt wurden, sowie die jeweils zugrundeliegenden Fragestellungen

Die erste Probandengruppe bestand aus elf gesunden Probanden mit einem medianen Alter von 24 Jahren (19 bis 38 Jahre); vier davon waren weiblich, sieben männlich. Das Gewicht betrug 70 kg (53 bis 95 kg), die Größe 178 cm (165 bis 188 cm) und die Körperoberfläche (BSA) $1,85 \text{ m}^2$ ($1,57$ bis $2,18 \text{ m}^2$).

2.3. Grundlagen der Spiroergometrie [2,4,16,18]

Zuerst wurden die Probanden mittels Spiroergometrie maximal belastet. Diese Untersuchung dient dazu, die kardiale und pulmonale Belastbarkeit eines Probanden darzustellen, indem sie misst, wie das Herz, die Lunge und der Kreislauf auf maximalen physischen Stress reagieren. Somit kann sie auch pathologische Reaktionen der genannten Systeme aufdecken. Die Testperson wird dazu einer immer stärkeren körperlichen Belastung auf einem sportlichen Trainingsgerät, dem Ergometer, ausgesetzt. Es wurden bereits viele verschiedene Ergometer in den klinischen Alltag eingeführt, die meistens entweder Arm- oder Beinmuskulatur, manchmal aber auch kleinere Muskelgruppen, beanspruchen. Da es für ein maximales Ergebnis sinnvoll ist, schnell eine möglichst große Muskelmasse zu aktivieren, haben sich zwei verschiedene Methoden klinisch besonders bewährt, die beide die Beinmuskulatur betreffen: Das Laufband- und das Fahrradergometer. Beide Methoden haben Vor- und Nachteile, sind jedoch in ihrer Aussagekraft vergleichbar. [19] Da für die vorliegende Studie das Fahrradergometer benutzt wurde, wird nur dieses im Folgenden näher beschrieben.

Während der Proband sich auf dem Fahrrad belastet, atmet er durch ein Mundstück, das seinen Mund luftdicht abschließt, in ein Spirometer, ein respiratorisches Messgerät, das meistens aus einem Luftfluss- und Volumenmesser, einem Gasanalysator (meistens für Sauerstoff (O_2) und Kohlenstoffdioxid (CO_2), manchmal auch für Stickstoff (N_2)) und einem Messgerät für den Gasaustausch (Sauerstoffaufnahme (V_{O_2}) und Kohlendioxidabgabe (V_{CO_2}), jeweils pro Zeiteinheit) besteht. Während der Belastung wird ein Standard-12-Kanal-EKG geschrieben, da unter Belastung eine Reihe typischer EKG-Veränderungen auftreten können, beispielsweise Verlängerungen des QT-Intervalls und Verbreite-

rungen des QRS-Komplexes, [20] manchmal auch ST-Strecken-Senkungen, die auf eine Ischämie hinweisen und ein Abbruchkriterium darstellen. Mithilfe einer automatisch aufblasbaren Blutdruckmanschette wird der Blutdruck in vorher festgelegten Abständen gemessen, ein Pulsoxymeter am Finger der Testperson zeichnet die arterielle Sauerstoffsättigung auf. Durch diese Maßnahmen können belastungsinduzierte pathologische Veränderungen der Vitalparameter schnell und sicher entdeckt und die Untersuchung, wenn nötig, abgebrochen werden.

Objektive Abbruchkriterien	Subjektive Abbruchkriterien
Auftreten von Rhythmusstörungen	Erschöpfung
RR > 260/130mmHg	Zunehmende Schmerzen
RR-Abfall trotz steigender Belastung	Schwindel

Tabelle 2.2. Objektive und subjektive Abbruchkriterien bei der Spiroergometrie

Wenn ein Mensch über längere Zeit einer Belastung ausgesetzt wird, die unter seiner maximalen Leistungsgrenze liegt, wird die dafür benötigte Energie vor allem aus dem aeroben Stoffwechsel bereitgestellt, d.h. durch die Oxidation von Fettsäuren und die aerobe Verstoffwechslung von Glucose in Citratzyklus und Atmungskette. Bei dieser Art der sportlichen Leistung wird das Laktat, das aus der Glucose entsteht, sofort wieder in die folgenden Stoffwechselvorgänge eingeschleust und abgebaut. Bei sehr starken Belastungen über der sog. anaeroben Schwelle wird die Energie jedoch vor allem aus der Verstoffwechslung von Glucose zu Laktat gewonnen, die Weiterverarbeitung von Laktat fehlt jedoch, so dass es akkumuliert. Dieses anfallende Laktat ermüdet den Muskel und ist somit der limitierende Faktor für die Belastung, so dass Leistungen über der anaeroben Schwelle nur für kurze Zeit aufrecht erhalten werden können. Bei der Spiroergometrie kann die maximale Belastbarkeit einer Testperson ge-

messen werden, indem man zu verschiedenen Zeitpunkten das Laktat im Blut misst und daraus die anaerobe Schwelle bestimmt. Sie wird in % von VO_{2max} angegeben und liegt bei normalen Individuen bei etwa 50 - 60 % VO_{2max} . Diese Messung wurde als invasive Maßnahme bei den gesunden Probanden dieser Studie jedoch nicht durchgeführt.

Die wichtigsten respiratorischen Parameter, die bei der Spiroergometrie gemessen werden, sind das Atemminutenvolumen (AMV), die Atemfrequenz (AF), das Atemzugvolumen (V_T), die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2) und die Kohlenstoffdioxidabgabe (V_{CO_2}), beides jeweils pro Zeiteinheit.

Der Grad der Belastung eines Menschen spiegelt sich in seiner Sauerstoffaufnahme (VO_2) wider. Diese steigt (bei gesunden Probanden) mit zunehmender Belastung nahezu linear an. Nach einer (je nach Trainingszustand des Probanden unterschiedlich langen) Zeit nähert sich jedoch einer der Parameter, die die VO_2 beeinflussen (z.B. Herzfrequenz oder Schlagvolumen), seinem Limit, kann also nicht mehr gesteigert werden. Die maximale Sauerstoffaufnahme erreicht dann ein Plateau, das die höchste Belastbarkeit der Testperson darstellt. Ein durchschnittlich sportlicher Mensch hat in Ruhe etwa eine VO_2 von 3,5 ml/min/kg KG und eine VO_{2max} von bis zu 50 ml/min/kg KG. Sportler können eine VO_{2max} von bis zu 80 ml/min/kg KG aufweisen. VO_{2max} hat sich im klinischen Alltag als der wichtigste Parameter zur Quantifizierung der Leistungsfähigkeit eines Patienten etabliert, weswegen wir uns ebenfalls dieses Parameters bedienen haben. Das Herzzeitvolumen (HZV) wiederum ist der Wert, der die kardiale Funktion unter Belastung am genauesten widerspiegelt. Leider wird es in der klinischen Routine während der Spiroergometrie nur selten bestimmt, da die nicht-invasiven Methoden, es zu messen, sehr aufwendig sind.

2.4. Die Spiroergometrie in der Studie

Die Probanden in dieser Studie wurden mittels Fahrradergometrie in aufrechter Position nach dem standardisierten Bruce-Protokoll [18] belastet. Dieses besagt, dass auf eine 3-minütige Überwachung der Parameter in Ruhe eine ebenfalls 3-minütige Aufwärmphase mit Treten ohne eingestellten Widerstand folgt.

Anschließend erfolgt ein rampenförmiger Anstieg des Widerstandes mit 5-30 Watt/min (je nach Belastbarkeit des Probanden) bis zur Erschöpfung der Testperson oder bis zum Auftreten von Abbruchkriterien. Diese Phase dauert durchschnittlich 10-20 Minuten. Auf die Maximalbelastung folgen 3 Minuten Nachbelastung bei 0-20 Watt und zuletzt weitere 2 Minuten Überwachung der Parameter im ruhigen Sitzen.

Während der gesamten Untersuchung wird die Sauerstoffsättigung ($SpaO_2$) und das 12-Kanal-EKG überwacht. Bei jedem Atemzug werden V_T , AF, Vo_2 und Vco_2 gemessen. Vor Beginn der Belastung wird der Blutdruck mittels einer aufblasbaren Blutdruckmanschette gemessen; diese Messung wird während und nach der Belastung alle 2 Minuten wiederholt.

Einer der wichtigsten Parameter bei diesem Test ist die maximale Sauerstoffaufnahme (Vo_{2max}). Die Vo_2 spiegelt, wie oben erwähnt, den Grad der Belastung eines Menschen wider, die Vo_{2max} also seine maximale Ausbelastung. Die Vo_{2max} der Fahrradergometrie-Untersuchung der Probanden wurde später mit der Vo_{2max} während des submaximalen Stresstests verglichen, um herauszufinden, wie viel Prozent der individuellen Maximalbelastung ein Proband bei der neuen Methode erbringt.

2.5. Die Spirometrie unter submaximaler Belastung

Eines der Ziele beim Entwurf des submaximalen Belastungstests war, dass die Probanden eine Bewegung durchführen, die sie auch über einen längeren Zeitraum ohne muskuläre Ermüdung aufrechterhalten können. Schließlich wurde hierzu ein Rahmen entworfen, an dessen oberem Teil eine Umlenkrolle aufgehängt ist. Über diese Umlenkrolle führt ein Seil, an dessen Enden sich jeweils eine Schlaufe befindet, die in der Größe verstellt werden kann. Das Gerüst hat zwei Fußplatten, mit denen es auf der MRT-Liege befestigt wird. Es wurde nach eigenem Entwurf aus Aluminium angefertigt, da dieses Metall nicht magnetisch ist und daher problemlos im Magnetfeld des Kernspintomographen verwendet werden kann. Des Weiteren ist es sehr leicht, so dass der Rahmen schnell und einfach auf der Untersuchungsliege befestigt und von dieser wieder abgenom-

men werden kann. Der Rahmen ist genau so breit, dass er mit den Steckeinsätzen an seinen beiden Fußplatten in die entsprechenden Halterungen rechts und links der MRT-Untersuchungsliege passt. Die gesamten Fertigungskosten für das Gerüst betragen knapp 1300 €. Damit ist es deutlich günstiger als jedes andere Ergometer, das im klinischen Alltag verwendet wird.

Der Proband legt in jede Schlaufe des Seils einen Fuß; die Schlinge wird dann festgezurr, so dass der Knoten am Fußrücken des Probanden zum Liegen kommt. Hierbei muss vor allem darauf geachtet werden, dass die Testperson festes Schuhwerk trägt, da das Seil sonst während der Bewegung an der Haut des Fußrückens reibt. Notfalls kann auch ein Tuch oder ähnliches zwischen Seil und Fuß geklemmt werden, um die Reibung zu verhindern.

Die Probanden lagen während des Tests auf der MRT-Liege; ein Standard 12-Kanal-EKG, eine externe Blutdruckmanschette und ein Pulsoxymeter wurden angeschlossen und die Vitalparameter in Ruhe gemessen. Außerdem atmeten die Probanden, genau wie bei der Spiroergometrie-Untersuchung, durch ein Spirometer ein und aus, wobei Vo_2 und O_2 -Puls gemessen wurden. Dann bewegten die Testpersonen ihre ausgestreckten Beine in den Schlaufen jeweils gegenläufig auf- und ab. Damit sie sich dabei an eine bestimmte Frequenz hielten, wurde der Takt von einem elektronischen Metronom vorgegeben. Wir versuchten, eine Frequenz zu finden, die die Probanden über längere Zeit durchhalten können, ohne mit den Füßen aneinanderzustoßen, und die dennoch einen signifikanten Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz bewirkt. Die besten Ergebnisse hierbei erzielten wir bei 144 Bewegungen pro Minute, so dass wir dies als Standardfrequenz für die Untersuchung festlegten.



Abb. 2.1.: Das Ergometer



Abb. 2.2: Die Umlenkrolle, die am oberen Teil des Rahmens befestigt ist.

Nach einer etwa 3-minütigen Belastungsphase wurden die oben genannten Parameter erneut gemessen; die Messungen wurden dann in regelmäßigen Abständen von 3-5 Minuten wiederholt. Besonderes Augenmerk wurde auch hierbei wieder auf die Vo_{2max} gelegt, da der Quotient aus der Vo_{2max} bei submaximaler Belastung und der Vo_{2max} bei Maximalbelastung während der Spiroergometrie angibt, wie viel Prozent seiner individuellen maximalen Leistungsfähigkeit jeder Proband bei der neuen Methode erbringt.

Über den Vergleich der Vo_{2max} aus maximaler und submaximaler Belastung ergab sich, dass die Probanden bei der neuen Belastungsmethode im Median 23 % (17 % bis 37 %) ihrer maximalen Leistungsfähigkeit erbringen.

Bei der dritten Untersuchung wurde der submaximale Belastungstest während einer MRT-Untersuchung durchgeführt. Deshalb werden im folgenden Kapitel die Grundlagen dieser Untersuchungstechnik – der Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie - erläutert.

2.6. Die Kernspintomographie

2.6.1. Physikalische und technische Grundlagen [15,21–24]

Jedes Atom besteht aus einem Kern, in dem sich die Protonen und Neutronen befinden, und einer Elektronenhülle. Die Protonen und Neutronen haben eine besondere Eigenschaft: den *Spin*, eine Rotation des Teilchens um seine eigene Achse. Diese Rotation kommt nie zum Stillstand und kann die Richtung ihrer Achse variieren. Der Spin eines Atomkerns erzeugt ein schwaches magnetisches Feld, den *Spinmagneten*. Diese magnetische Kraft wirkt stets in eine bestimmte Richtung, weshalb sie als Vektor angesehen werden muss.

Da der Spin zweier identischer Teilchen in einem Atomkern stets antiparallel gerichtet ist, kompensieren sich die Kräfte eines Atoms mit einer geraden Anzahl von Protonen und Neutronen gegenseitig. Dieses Phänomen nennt sich *Pauli-Ausschließungs-Prinzip*. Atome, die jeweils eine gerade Anzahl von Protonen und Neutronen besitzen, wie beispielsweise Sauerstoff, erzeugen also keine resultierende magnetische Kraft. Nur Atomkerne mit einer ungeraden Teilchenzahl haben eine „überschüssige“ magnetische Kraft und sind daher für die Magnetresonanztomographie nutzbar. Dazu gehören vor allem Wasserstoffatome, deren Kern nur ein einziges Proton enthält. Dies wird in der Kernspintomographie ausgenutzt, da Wasserstoffatome als elementarer Bestandteil von Fett und Wasser überall im Körper vorkommen.

Der Kernspintomograph erzeugt eine magnetische Flussdichte von 1,5 Tesla und bringt damit die Spinmagnete der Wasserstoffprotonen dazu, sich auszurichten. Diese Ausrichtung, die auch als *Längsmagnetisierung* der Spinmagnete bezeichnet wird, erfolgt dabei nicht in eine einzige Richtung, wie das beispielsweise bei gewöhnlichen Stabmagneten der Fall wäre, sondern parallel und anti-

parallel zu den Feldlinien des MRT. Man bezeichnet diese Spinmagnete je nach ihrer Ausrichtung als „Aufwärtsspins“ bzw. „Abwärtsspins“. In der MRT wird jedoch nicht der Spin jedes einzelnen Atoms aufgezeichnet, sondern immer ein *Ensemble* von Spins betrachtet, also die Gesamtheit der Teilchenspins innerhalb einer festgelegten Volumeneinheit, des *Voxels*. Gäbe es jeweils gleich viele Teilchen eines der beiden Energieniveaus in einem Voxel, würden sich deren Kräfte gegenseitig wieder aufheben; es gibt jedoch stets einen geringen Überschuss an Spinmagneten, die „aufwärts“ gerichtet sind. Diese addieren ihre Kräfte dann zur *Magnetisierung des Ensembles*.

Um zu verstehen, wie der Kernspintomograph die Spins aufzeichnen kann, muss man wissen, dass der Spinmagnet eines Teilchens, wenn er einem Magnetfeld ausgesetzt wird, sich kegelförmig um die Richtung des Feldes bewegt. Dieses Phänomen nennt man Spinpräzession. Die Geschwindigkeit, mit der der Spin präzediert, bezeichnet die *Larmorfrequenz* des Spinmagneten. Sie ist umso höher, je stärker das angelegte Magnetfeld ist. Bei der hohen Feldstärke eines Kernspintomographen präzedieren die Spins hochfrequent, in der Regel mit mehreren Millionen Schwingungen pro Sekunde. Da die Larmorfrequenz proportional zur magnetischen Feldstärke wächst und diese im MRT bekannt ist, kann man die Frequenz leicht berechnen. Wenn der Kernspintomograph mittels seiner Hochfrequenzspulen auf die Frequenz der Teilchen abgestimmt ist, kann er die Signale eines Ensembles empfangen.

Das Problem ist: Die Spins befinden sich nicht alle zur gleichen Zeit auch in der gleichen Phase der Präzession, also - bildlich gesprochen – an verschiedenen Stellen des Kegels. Daher müssen sie durch ein gezieltes Störsignal synchronisiert werden. Zu diesem Zweck sendet das MRT-Gerät eine kurze, hochfrequente Magnetwelle, den *HF-Puls*, durch den Körper des Probanden und stört somit das homogene Magnetfeld. Die Schwingfrequenz dieser Magnetwelle muss mit der Larmorfrequenz der Spins in Resonanz sein, um sie aus dem Gleichgewicht zu bringen. Durch dieses Störsignal ändern alle Spinmagneten gleichzeitig ihre Richtung; es entsteht eine *Quermagnetisierung*. Diese wirkt wie ein rotierendes Magnetfeld. Auf das zu untersuchende Körperareal des Patienten wird während der MRT-Untersuchung eine Spule geschnallt. Das Magnetfeld des Kernspintomographen erzeugt in dieser Spule eine elektrische Spannung – das MR-Signal. Die Spannung, und damit auch das MR-Signal, fällt

nach dem einmaligen HF-Puls relativ schnell wieder ab. Dieses Phänomen wird auch als *freier Induktionsabfall* (FID, *free induction decay*) bezeichnet. Die Spinmagnete fallen wieder in die Längsmagnetisierung zurück, die sie vor dem Störsignal innehatten. Dieser Vorgang wird als *Relaxation* bezeichnet.

Verschiedene Gewebetypen (Fett, Flüssigkeit, Knochen etc.) haben unterschiedliche Relaxationszeiten in den beiden Magnetfeldrichtungen, die als T_1 (Längsmagnetisierung) und T_2 (Quermagnetisierung) bezeichnet werden. In der MR-Bildgebung kann man diese Unterschiede als Bildkontraste darstellen. So kommt beispielsweise der Kontrast zwischen Liquor und Hirngewebe zustande.

Nachdem sich die Längsmagnetisierung wieder vollständig aufgebaut hat, sendet das MR-Signal wiederum einen hochfrequenten Störpuls, der die Spinmagnete nun in die Gegenrichtung umpolt und sie wieder in Phasengleichheit bringt. Dieser Vorgang, das *Spinecho*, kann mehrmals wiederholt werden, nimmt jedoch bei jeder Wiederholung an Intensität ab, weil es natürlicherweise Unregelmäßigkeiten im Magnetfeld des Kernspintomographen und in der Protonenverteilung im Körper des Patienten gibt. Somit geht mit jeder Wiederholung ein kleiner Teil der Spinausrichtung verloren, bis das Signal irgendwann zu schwach ist, um noch aufgezeichnet zu werden.

In der Kernspintomographie werden einzelne Schichtpositionen festgelegt, zwischen denen dann ein Gradient der Feldstärke aufgebaut wird. Somit läuft die Präzession der Spinmagnete in den einzelnen Schichten mit unterschiedlichen Frequenzen ab. Das Magnetfeld hat nur noch an einer bestimmten Stelle die ursprüngliche Feldstärke. Der HF-Puls des Kernspintomographen regt nun nur noch die Spinmagnete an dieser Resonanzstelle – beziehungsweise in dieser Schicht - an. Außerhalb dieser Schicht werden die Kernspins durch den HF-Puls überhaupt nicht ausgelenkt; nur in der Schicht entsteht ein Bild. Durch Verschiebung des Gradienten kann man die Schichtebenen verschieden positionieren. So entstehen *transversale* (*xy-Ebene*), *sagittale* (*yz-Ebene*) und *koronare* (*xz-Ebene*) Schichten.

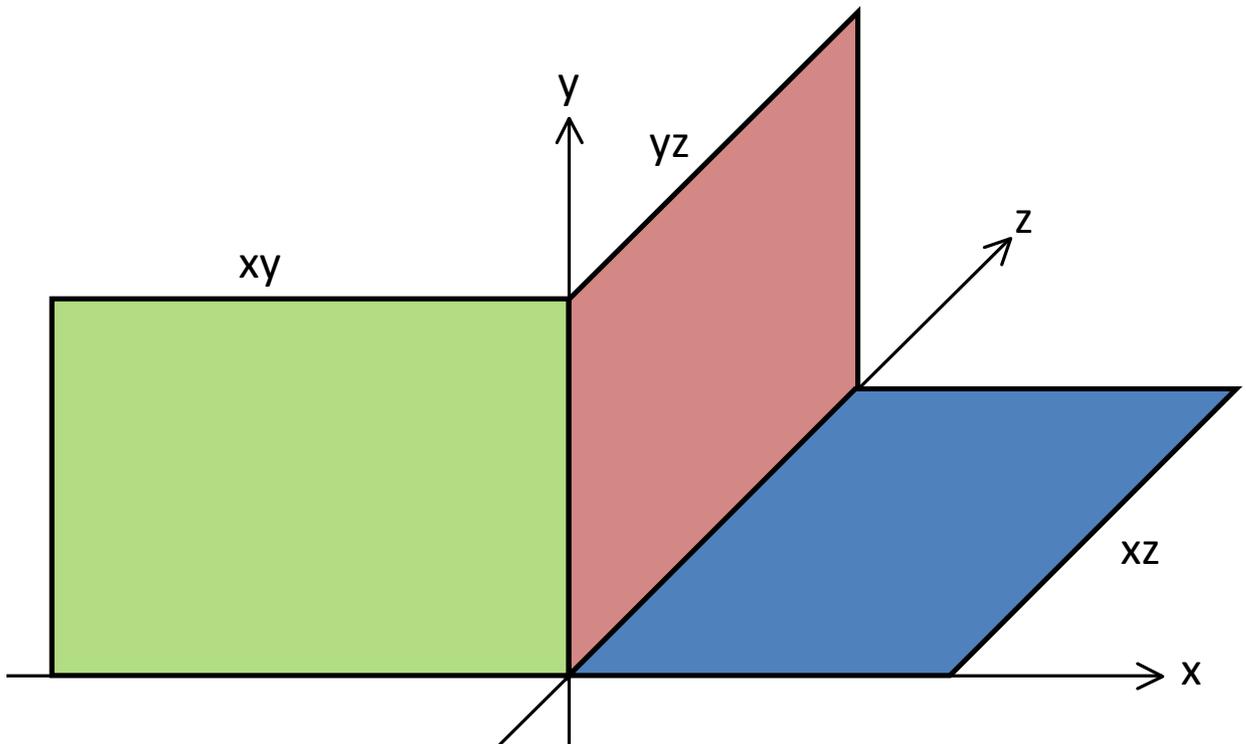


Abb. 2.3.: Schnittbildebenebenen in der Kernspintomographie. Die xy-Ebene (grün) bezeichnet transversale, die yz-Ebene (rot) sagittale und die xz-Ebene (blau) koronare Schichten.

Die unterschiedlich starken Signale der Spinmagneten jedes Voxels werden vom Kernspintomographen als zweidimensionale Pixel unterschiedlicher Graustufen dargestellt. Die unterschiedliche Signalstärke hängt vor allem von der jeweiligen Protonendichte im Gewebe, also der Anzahl der Wasserstoffprotonen pro Voxel, ab. Je höher diese Dichte ist, desto stärker ist das empfangene Signal und desto heller erscheint das entsprechende Pixel im späteren Bild. Auch durch die beiden Gewichtungen T_1 und T_2 (die unterschiedlichen Relaxationszeiten) kann ein maximaler Kontrast zwischen verschiedenen Geweben erzeugt werden. In der T_1 -Gewichtung sind Fett und fetthaltige Gewebe (z.B. Knochenmark) hyperintens (signalreich) und damit hell, in der T_2 -Gewichtung erscheinen Flüssigkeiten (z.B. Liquor) hell und Gewebe mit niedrigem Wasseranteil dunkler.

2.6.2. Die kardiale Kernspintomographie

Mit der kardialen MRT können wichtige Aussagen über Anatomie und Funktion des Herzens und der herznahen Gefäße getroffen werden. So können beispielsweise die Veränderung der Volumina von Vorhöfen und Ventrikeln zeitlich betrachtet, die Perfusion und die Wandbewegung beurteilt und die Funktion der Herzklappen bestimmt werden. Im klinischen Alltag sind vor allem die Beurteilung der Volumina von rechtem und linkem Ventrikel sowie der Flussvolumina in Aorta und Pulmonalarterien von Bedeutung. Daher wird im Folgenden die Volumen- und Flussmessung in der kardialen Kernspintomographie beschrieben.

2.6.2.1. Volumetrie

Für die Volumenmessung bedient man sich zweier unterschiedlicher Schichtpositionen: der axialen Schicht und der „kurzen Achsen“ („*short axis*“-Schichten).

Axiale Schnittbilder des Herzens sind transversale Schichten, die meistens von direkt kaudal des Zwerchfells bis zur Bifurkation des Truncus pulmonalis reichen. Die sog. „kurzen Achsen“ sind Schnittbilder, die genau senkrecht zur Herzachse stehen, also Querschnittbilder der Ventrikel und Vorhöfe. Sie reichen normalerweise von etwas oberhalb der Mitralklappe bis zur Herzspitze. Sie werden besonders häufig eingesetzt, um beispielsweise Wandbewegungsstörungen nachzuweisen. Verschiedene Studien haben die kurzen Achsen mit den axialen Schnittbildern verglichen und bei beiden Methoden Vor- und Nachteile entdecken können. Die Untersuchung mittels kurzer Achsen ist meistens zeitaufwendiger und hat eine höhere Intraobserver-Variabilität [25,26]. Für Untersuchungen der Ventrikel, vor allem des linken Ventrikels, werden sie jedoch generell empfohlen [27], vor allem, da sie weniger anfällig für Bewegungsartefakte sind, als axiale Schichtaufnahmen. Da die Ventrikel in der vorliegenden Studie vor allem unter Bewegung beurteilt werden sollten, wurden die „kurzen Achsen“ hier verwendet. Die Untersuchung wurde mit einer Schichtdicke von 8 mm und einem „gap“, d.h. einer Lücke, von ebenfalls 8 mm zwischen jeweils 2

Schichten, durchgeführt. Der Vorteil dieses relativ großen Abstandes ist, dass weniger Aufnahmen als gewöhnlich angefertigt werden müssen und die Untersuchung – und damit auch die Belastung – daher nicht so lange dauert. Die Auswertungssoftware (Argus Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) vervollständigt das Blutvolumen zwischen den Schichten in einer Hochrechnung selbstständig, so dass die Messgenauigkeit von dem etwas größeren Abstand nicht beeinträchtigt wird. Tatsächlich haben Studien gezeigt, dass ein gap von bis zu 10 mm bei den kurzen Achsen keine signifikante Auswirkung auf die akkurate Berechnung hämodynamischer Parameter hat [28].

In der kardialen Kernspintomographie wird jeder komplette Herzzyklus in 25 Bilder zerlegt, d.h. in jeder Lokalisation werden 25 Bilder aufgenommen. Die Aufzeichnung wird jeweils automatisch ausgelöst – „getriggert“ -, wenn das EKG des Patienten eine R-Zacke aufzeichnet. Das erste Phasenbild markiert somit den Beginn des QRS-Komplexes und wird von dem Programm immer als Enddiastole bezeichnet. Die Triggerung kann jedoch Fehler aufweisen [29], daher legt der Untersucher Enddiastole und Endsystole nach eigenem Ermessen fest, wenn er die Auswertung der Bilder vornimmt. Hierbei ist die Enddiastole das Phasenbild mit dem visuell größten, die Endsystole dasjenige mit dem visuell geringsten intraventrikulären Volumen [25]. Diese Festlegung erfolgt jeweils separat für den rechten und den linken Ventrikel, da diese den Herzzyklus bei vielen Patienten nicht synchron durchlaufen. Da das starke Magnetfeld des Kernspintomographen das EKG-Signal stören kann und daher häufig Auswirkungen auf die Zuverlässigkeit des EKG hat [29], wurde bei der Untersuchung außerdem darauf geachtet, dass eine zufriedenstellende Signalqualität zustande kam.

Die Bildqualität in der kardialen Kernspintomographie wird durch die atmungsbedingten thorakalen Bewegungen normalerweise stark herabgesetzt. Um dies zu vermeiden, erhalten die Patienten während der Untersuchung kurze Atemkommandos: Der Untersucher bittet den Patienten, tief einzuatmen, anschließend tief auszuatmen und dann die Luft anzuhalten. Erst, wenn der Patient die Luft anhält, werden die Bilder einer Schicht aufgenommen. Dann fordert der Untersucher den Patienten auf, normal weiter zu atmen, bis er die nächsten

Atemkommandos erhält. Um zu überprüfen, ob der Patient die Anweisungen auch wirklich befolgt, können über eine Kamera im Kernspintomographen die Atemexkursionen des Thorax beobachtet werden. Die Atemkommandos sind ein wichtiges Hilfsmittel zur Steigerung der Bildqualität.

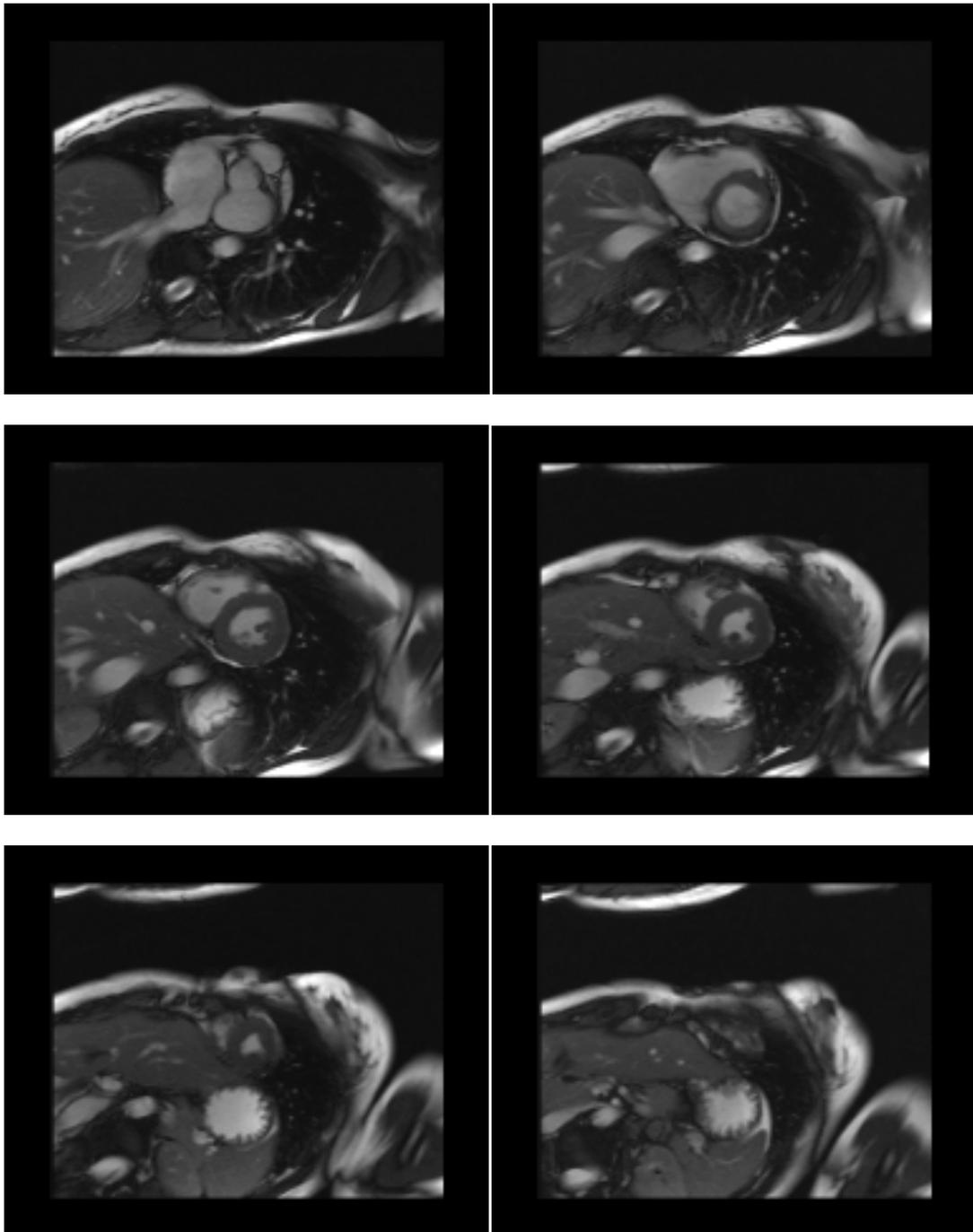


Abb. 2.4.: Kurze Achsen-Schnittbilder des linken Ventrikels eines gesunden Probanden.

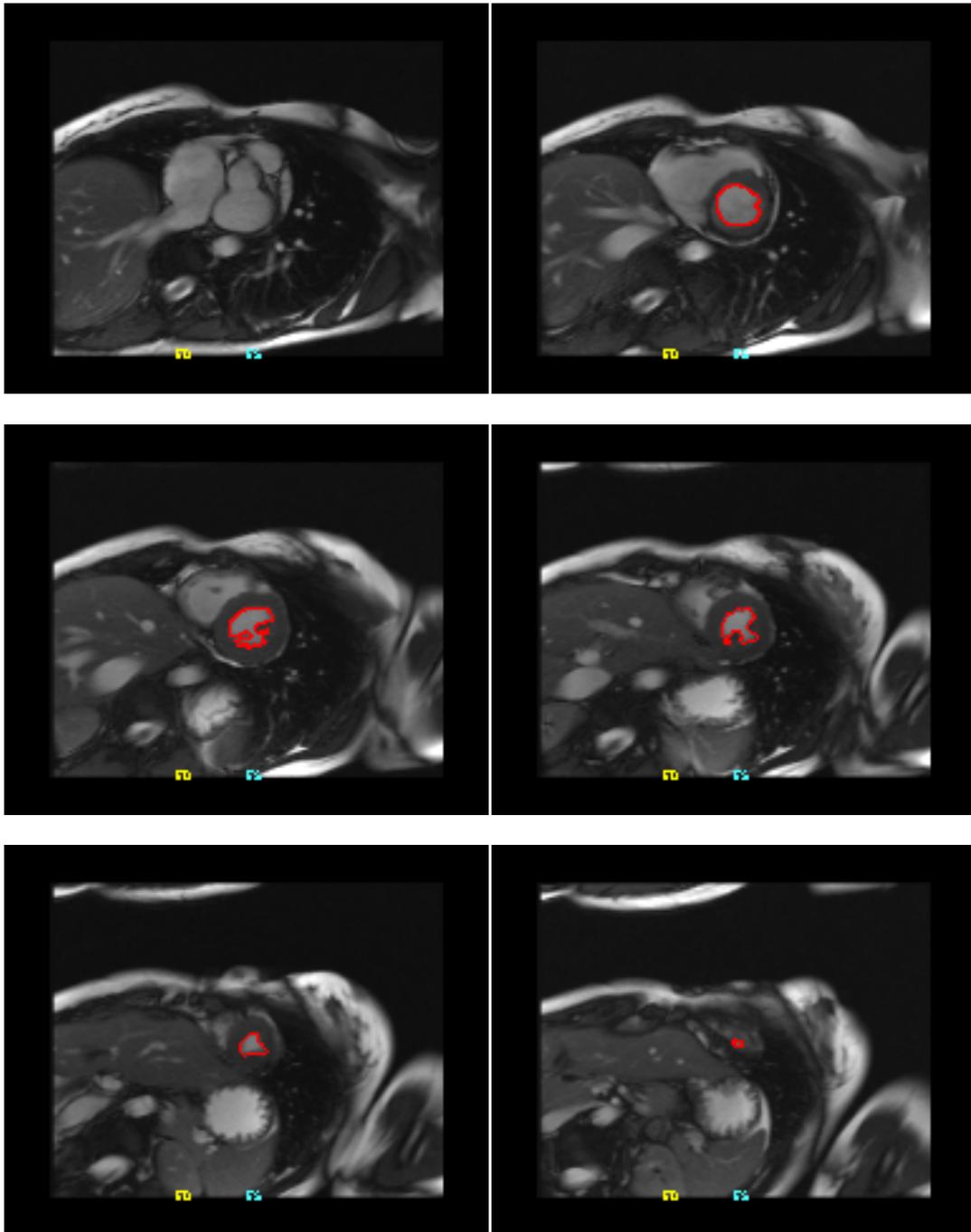


Abb. 2.5: Das umrandete Blutvolumen des linken Ventrikels der Schnittbilder aus Abb. 2.4.

Der Untersucher zeichnet mit der Auswertungssoftware sowohl in der Enddiastole als auch in der Endsystole jeder Schicht per Hand eine Kontur um das Blutvolumen im Ventrikel; hierbei wird das Myokard ausgenommen. Papillarmuskeln und Trabekelwerk innerhalb der Herzkammer werden als Teil des Myokards angesehen und ebenfalls exkludiert. Die Bilder der Probanden dieser

Studie wurden jeweils von einem Untersucher (E.S.) mit mehr als einem Jahr Erfahrung ausgewertet und von einem zweiten Untersucher (S.F.) mit mehr als 10 Jahren Erfahrung kontrolliert.

Die Auswertungssoftware berechnet mit Hilfe des umrandeten Volumens eine Vielzahl wichtiger hämodynamischer Parameter:

Das Enddiastolische Volumen (EDV) bezeichnet das Blutvolumen, das am Ende der diastolischen Füllungsphase im Ventrikel vorhanden ist. Wenn das EDV vermindert ist, leidet darunter die Auswurfleistung des Herzens, es gelangt dann zu wenig Blut in den Lungen- und Körperkreislauf. Deshalb ist das EDV einer der wichtigsten hämodynamischen Parameter in der kardialen Kernspintomographie.

Das Endsystolische Volumen (ESV) ist das Blutvolumen, das am Ende einer systolischen Austreibungsphase noch im Ventrikel übrig geblieben ist.

Das Schlagvolumen (SV) ist dasjenige Blutvolumen, das während der Systole vom Ventrikel in den Lungen- bzw. Körperkreislauf ausgeworfen wird. Es entspricht dem antegrad (vorwärts) gerichteten Fluss durch die Aorta ascendens. Als solches ist es ein wichtiger Parameter zur Abschätzung der Herzleistung und der Perfusion der Peripherie.

EDV, ESV und SV werden in Milliliter angegeben. Sie können auf die Körperoberfläche eines Patienten (*Body surface area* = BSA), die sich aus Größe und Gewicht des Patienten bestimmen lässt, indiziert werden und bezeichnen dann das jeweilige Blutvolumen pro m² Körperoberfläche. Sie werden dann als EDVI, ESVI bzw. SVI bezeichnet.

Die Ejektionsfraktion (EF) beschreibt den Anteil am EDV, der durch die Systole in den Kreislauf ausgeworfen wird. Sie berechnet sich nach der Formel $EF = SV/EDV$ und wird in Prozent angegeben. Die Ejektionsfraktion ist einer der wichtigsten Parameter, um im klinischen Alltag die Pumpfunktion des Herzens zu beurteilen.

Das Herzminutenvolumen (HMV; *Cardiac Output* = CO) bezeichnet das Blutvolumen, das in einer Minute vom Herz in den Körperkreislauf gepumpt wird und ist daher ein Maß für die Herzfunktion. Es berechnet sich nach folgender Formel: $HMV = SV * HF/1000$ und wird in l/min angegeben. Indiziert man das HMV

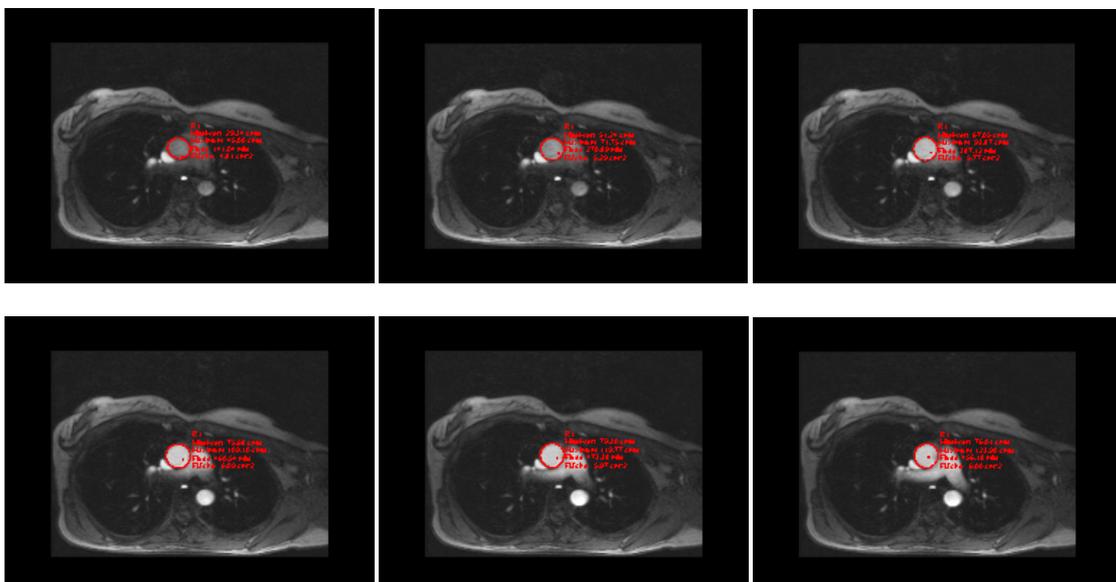
auf die Körperoberfläche, ergibt sich der Herzindex (*Cardiac Index* = CI), der angibt, wie viel Blutvolumen pro Minute und m² Körperoberfläche vom Herzen ausgeworfen werden. Die Einheit des CI ist somit l/min/m²

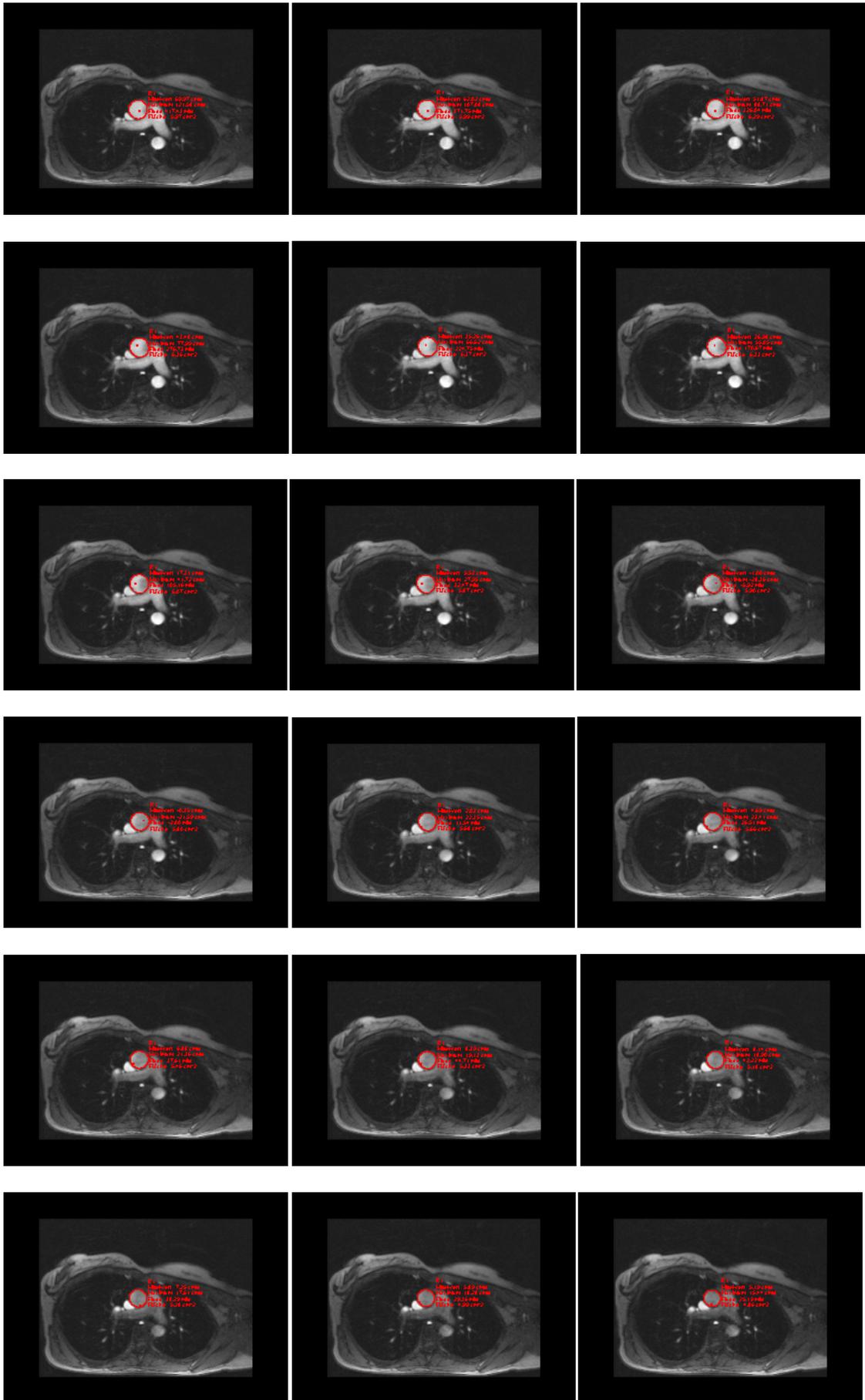
Die indizierten Werte werden gerne benutzt, weil sie unabhängig von Größe und Gewicht des Patienten sind und damit eine gute Vergleichbarkeit der Werte von Patienten mit unterschiedlichen körperlichen Voraussetzungen liefern.

2.6.2.2. Flussmessung

Die Flussmessungen werden standardmäßig in der Aorta ascendens, dem Pulmonalishauptstamm (Main pulmonary artery = MPA), der rechten (RPA) und der linken Pulmonalarterie (LPA) durchgeführt. Hierbei wird vor allem auf eventuell vorhandene Insuffizienzen der Pulmonal- bzw. Aortenklappe geachtet, die durch Regurgitationen, also Rückflüsse des Blutes durch die Klappe, auffallen.

Bei der Auswertung der Flussmessungen müssen Enddiastole und Endsystole nicht festgelegt werden. Der Kernspintomograph erstellt 30 Bilder, die den phasenhaften Verlauf des Blutvolumens durch das Gefäß darstellen. Der Untersucher umrandet in jedem der 30 Bilder das Blutvolumen innerhalb des Gefäßes; die Gefäßwand wird dabei ausgeschlossen. Ein Punkt auf jedem Bild markiert automatisch den Ort innerhalb der Kontur, an dem der Blutstrom am schnellsten fließt.





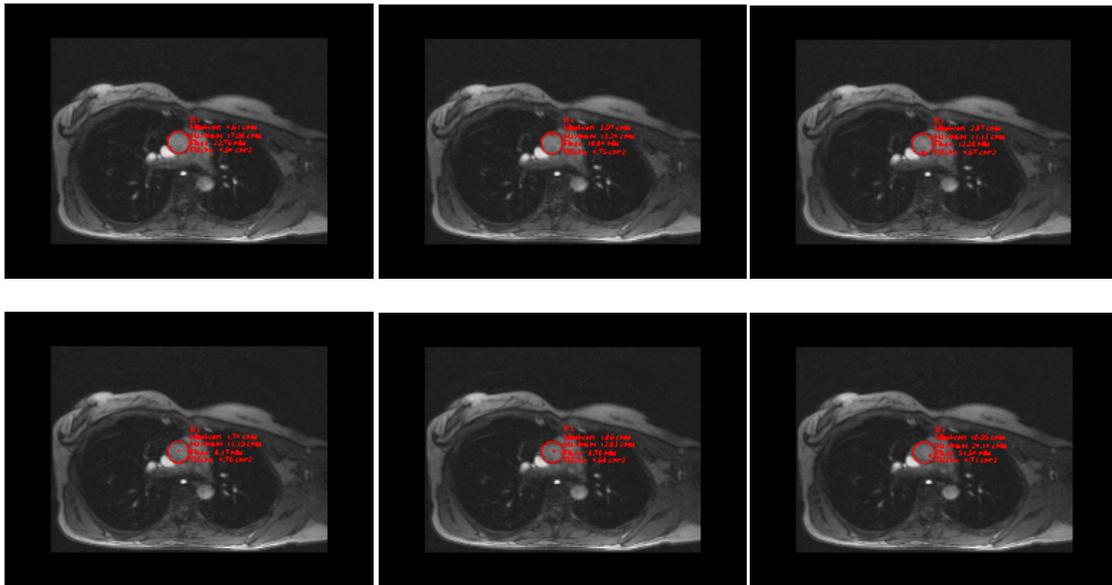


Abb. 2.6.: Eine 30 Schnittbilder umfassende Sequenz der Aorta ascendens eines gesunden Probanden. Die Konturen um das Blutvolumen im Gefäß wurden vom Untersucher eingefügt.

Die Auswertungssoftware misst anschließend den antegrad und den retrograd (rückwärts) gerichteten Fluss, jeweils in Millilitern. Der Netto-Fluss, der sich aus der Differenz der beiden ergibt, bezeichnet das Blutvolumen, das tatsächlich durch das Gefäß in den Körperkreislauf gelangt. Die Regurgitation des Gefäßes ist der Anteil des Rückflusses am antegrad gerichteten Fluss und wird in Prozent angegeben. Aus dem Netto-Fluss, dem BSA und der Herzfrequenz lässt sich außerdem der CI berechnen: $CI = \text{Netto Fluss} * HF / BSA * 1000$

2.7. Die submaximale Belastung im MRT

Nachdem die Probanden bereits die Maximalbelastung in der Spiroergometrie und die submaximale Belastung unter spirometrischer Kontrolle durchgeführt hatten, wurden sie in einer dritten Untersuchung erneut mit der neuen Methode submaximal belastet; diesmal allerdings während einer kardiovaskulären MRT-Untersuchung, bei der die Vitalparameter und die hämodynamischen Parameter zuerst unter Ruhe und anschließend unter Belastung gemessen wurden.

2 der ursprünglich 11 Probanden konnten den dritten Test aus persönlichen Gründen nicht mehr durchführen. Das Alter der 9 verbleibenden Probanden betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 26 Jahre (19 bis 39 Jahre). Von der neuen Gruppe waren 6 Personen männlich und 3 weiblich. Das Körpergewicht betrug 72 kg (53 bis 95 kg), die Körpergröße 178 cm (165 bis 188 cm) und der BSA $1,89 \text{ m}^2$ ($1,57$ bis $2,18 \text{ m}^2$).

Für die Untersuchung wurde ein Magnetresonanztomograph mit einer magnetischen Flussdichte von 1,5 Tesla (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) benutzt. Der Proband lag auf dem Rücken auf der Untersuchungsliege. Ein Standard 12-Kanal-EKG wurde mittels Klebeelektroden auf der Brust befestigt und eine aufblasbare Blutdruckmanschette wurde am Oberarm der Testperson angelegt. Dann wurde der Proband auf der Untersuchungsliege festgeschnallt, indem 2 Hüftgurte überkreuzt und über jeweils einen seiner Hüftknochen gespannt wurden. Die Gurte wurden gerade so fest gezurt, dass es dem Probanden nicht unangenehm wurde, aber dennoch gewährleistet war, dass sich der Oberkörper während der Belastung möglichst wenig bewegen konnte. Hierdurch sollte eine optimale MRT-Bildqualität sichergestellt werden. Auf der Brust des Probanden wurde eine Arrayspule befestigt. Blutdruck und Herzfrequenz der Testperson wurden in Ruhe gemessen; anschließend wurde – ebenfalls vorerst in Ruhe - die MRT-Aufnahme gestartet, wobei zuerst Lokalisierungssequenzen in jeder der 3 Ebenen, eine 2-Kammer-Sequenz und eine 4-Kammer-Sequenz aufgenommen wurden, um die Position der Ventrikel zu bestimmen. [25]

Die Schnittbilder wurden mit „Kurzen Achsen“ und einer Akquisitionsmatrix von 192×192 angefertigt. [25] Die ersten Sequenzen der Untersuchung waren Aufnahmen des linken Ventrikels in Ruhe. Während dieses Abschnitts wurden alle 5 Minuten die Vitalparameter gemessen. An die Volumenuntersuchung schloss sich eine Aufnahme des Blutflusses durch die Aorta ascendens an. Anschließend wurden die Füße des Probanden in den Schlaufen des submaximalen Ergometers befestigt und mittels des elektronischen Metronoms ein Takt von 144 pro Minute vorgegeben. Die Testperson begann nun mit den Auf- und Abbewegungen der ausgestreckten Beine. Bevor die Bildaufnahmen angefertigt wurden, führten die Probanden die submaximale Belastung für ca. 3-5 Minuten durch, damit sie sich an den Bewegungsablauf gewöhnen konnten und ihre

Herzfrequenz ansteigen und sich auf einem „Steady-state“-Plateau einpendeln konnte. Dann wurden wiederum die Vitalparameter gemessen und der zweite Teil der Untersuchung begann. Hierbei erfolgten erneut Aufnahmen des linken Ventrikels und anschließend der Aorta ascendens. Auch während dieser Untersuchung wurde die Messung von Blutdruck und Herzfrequenz alle 5 Minuten wiederholt und das EKG des Probanden überwacht. Sobald alle Aufnahmen angefertigt worden waren, durfte der Proband die Bewegung beenden und das Ergometer wurde abgebaut.

Dann wertete ein Untersucher (E.S.) mit mehr als einem Jahr Erfahrung in dieser Untersuchungstechnik die Messungen wie oben beschrieben aus. Hierbei wurden sowohl Vitalparameter (mittlerer Blutdruck und mittlere Herzfrequenz, jeweils in Ruhe und unter Belastung), als auch hämodynamische Parameter aus Volumenmessung (EF, EDV, ESV, SV, CO, EDVI, ESVI, SVI und CI) und Flussmessung (netto Fluss, antegrad gerichteter Fluss, retrograd gerichteter Fluss, Regurgitationsfraktion und CI) berechnet.

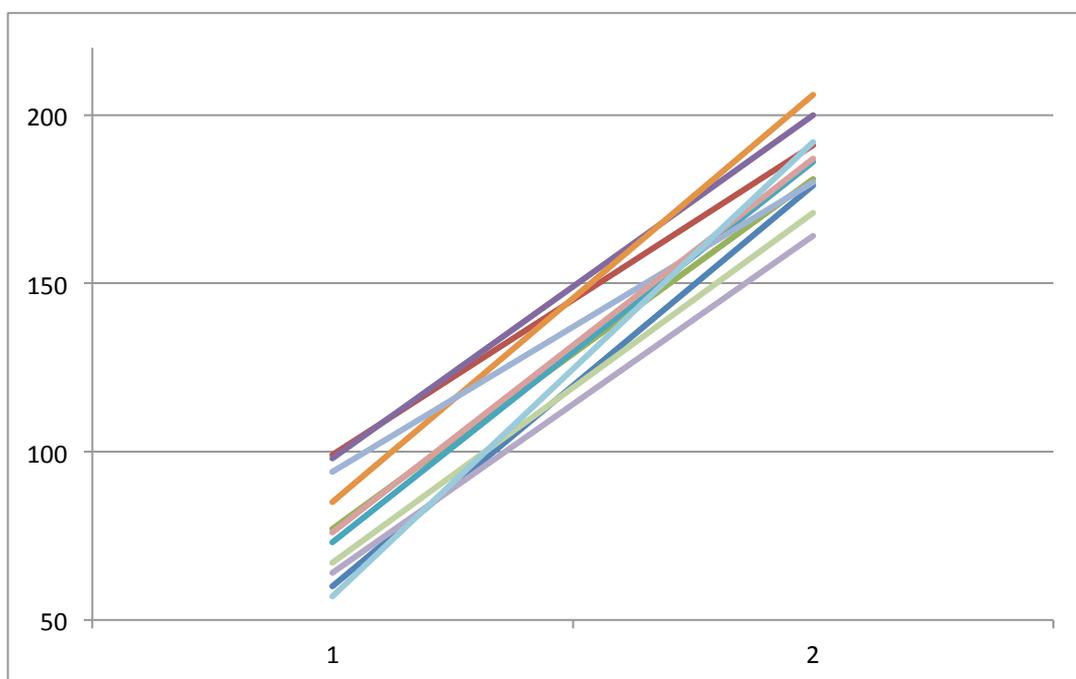
2.8. Reproduzierbarkeit der Methode

Um zu überprüfen, ob die Methode reproduzierbar und damit valide ist, wurde diese letztgenannte Untersuchung mehrmals hintereinander durchgeführt. Um zu testen, ob ein Proband sich schnell an die neue Methode gewöhnt, wenn er diesen Test noch nie mitgemacht hat, wurde dazu eine neue Gruppe von 10 gesunden Probanden mit einem medianen Alter von 23 Jahren (21 bis 30 Jahre) rekrutiert. 5 davon waren männlich und 5 weiblich. Das mediane Körpergewicht betrug diesmal 66 kg (58 bis 90 kg), die Körpergröße 176 cm (169 bis 188 cm) und der BSA $1,78 \text{ m}^2$ ($1,67$ bis $2,17 \text{ m}^2$). Diese Probanden wurden in einem medianen Zeitraum von 8 Tagen (1 Tag bis 3 Monate) zweimal mit dem submaximalen Stresstest belastet. Hierbei wurden die gleichen Parameter wie zuvor gemessen. Die Werte aus beiden Untersuchungen wurden dann miteinander verglichen. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Frage gelegt, wie sehr sich die Parameter in Ruhe und unter Belastung aus beiden Untersuchungen unterscheiden und ob sich in beiden Testdurchläufen jeweils eine vergleichbare Veränderung der Parameter von Ruhe zu Stress verzeichnen lässt.

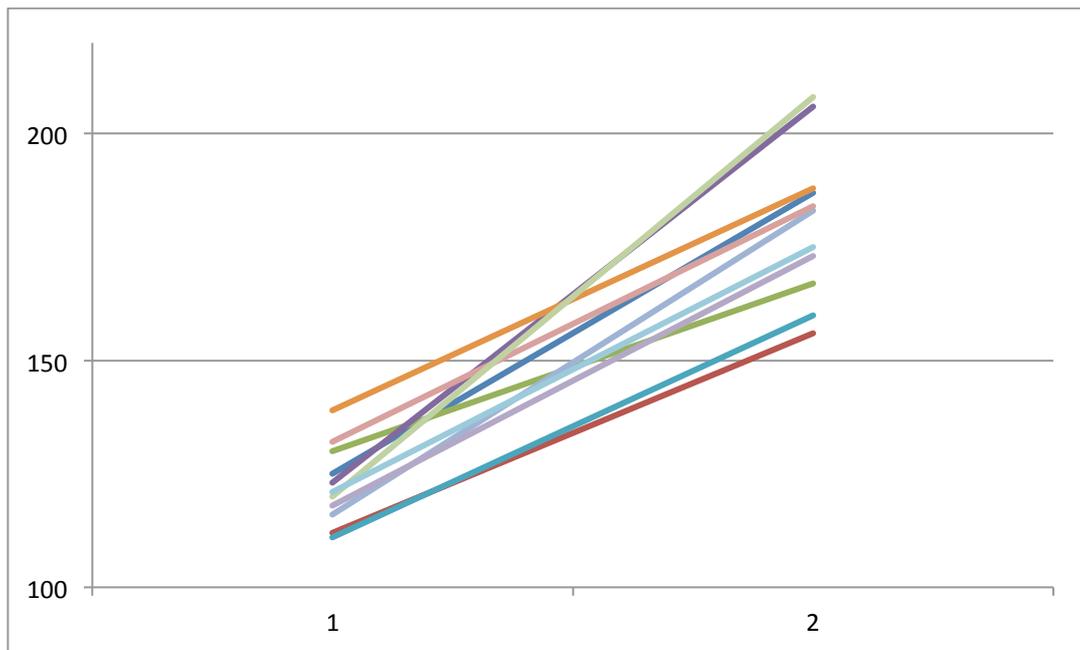
3. Ergebnisse

3.1. Die Spiroergometrie

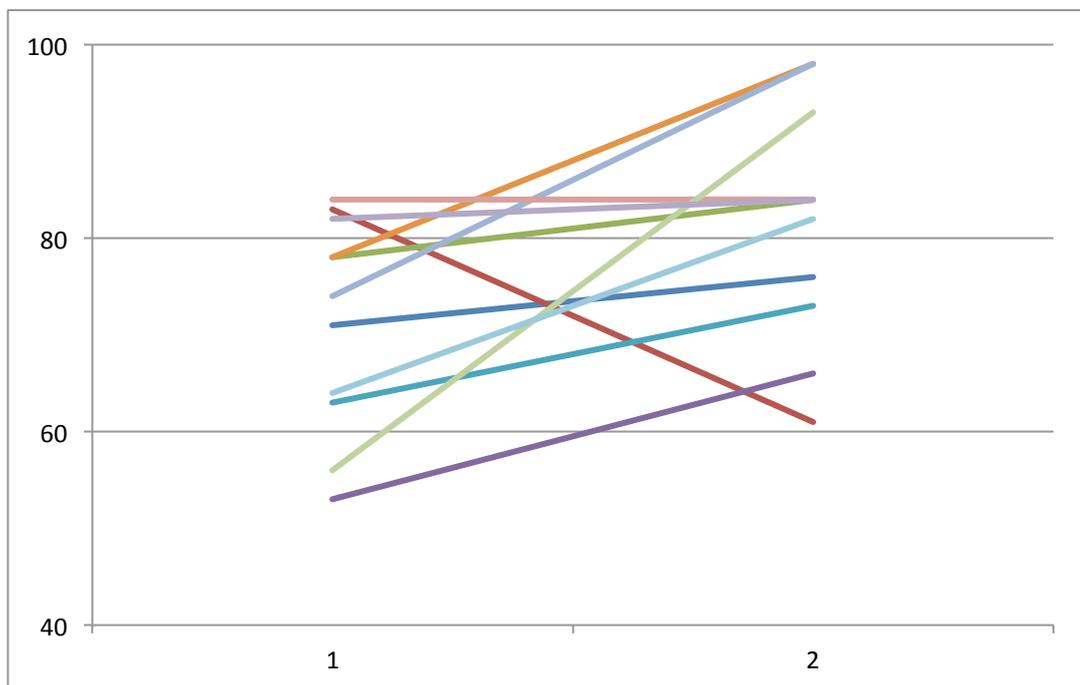
Vor der Spiroergometrieuntersuchung wiesen die Probanden eine mediane Ruheherzfrequenz von 76/min (57/min bis 99/min) auf. Der systolische Blutdruck (BP_{sys}) betrug 121 mmHg (111 bis 139 mmHg), der diastolische Blutdruck (BP_{dia}) 74 mmHg (53 bis 84 mmHg) und der mittlere arterielle Druck (MAP, *mean arterial pressure*) 89 mmHg (76 bis 100 mmHg). Unter Belastung erreichten die Probanden eine maximale Herzfrequenz von 186/min (164/min bis 206/min), einen BP_{sys} von 183 mmHg (156 bis 208 mmHg), einen BP_{dia} von 84 mmHg (61 bis 98 mmHg) und einen MAP von 113 mmHg (93 bis 131 mmHg).



Diagr. 3.1.: Herzfrequenz (1/min) in Ruhe (1) und unter Maximalbelastung (2)



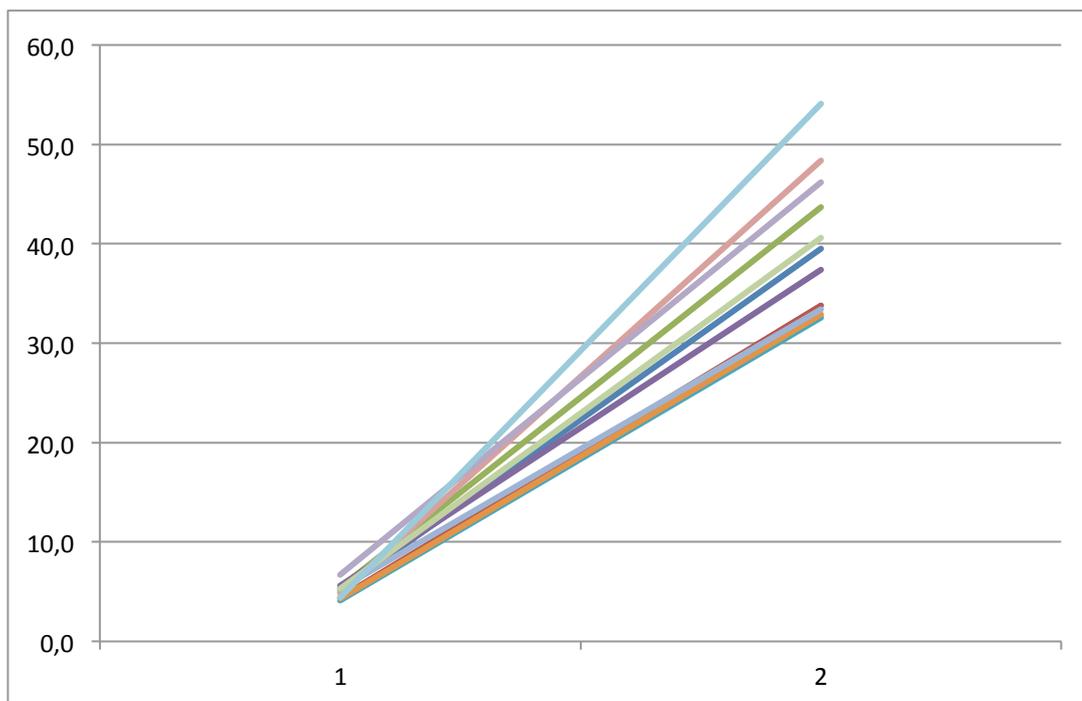
Diagr. 3.2.: Systolischer Blutdruck (mmHg) in Ruhe (1) und unter Maximalbelastung (2)



Diagr. 3.3.: Diastolischer Blutdruck (mmHG) in Ruhe (1) und unter Maximalbelastung (2)

Besonderes Augenmerk wurde bei der Untersuchung auf die Veränderung der Vo_2 gelegt, da diese den Grad der Belastung des Probanden darstellt. In Ruhe

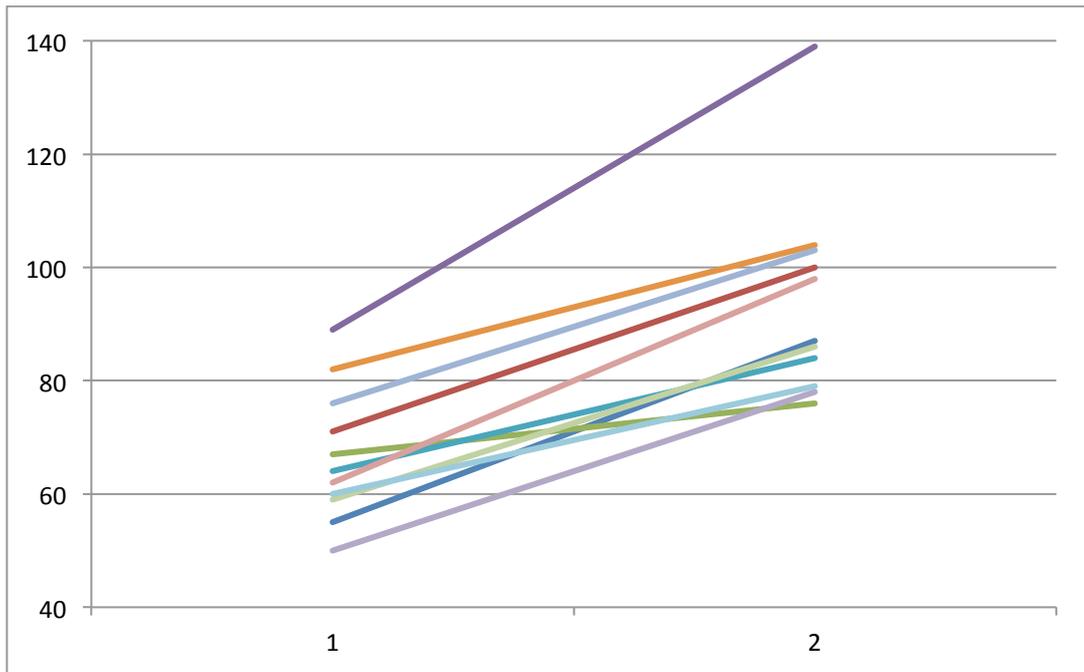
wiesen die Teilnehmer der Studie eine Vo_2 von 5,0 ml/kg KG/min (4,1 bis 5,6 ml/kg KG/min) auf, unter Maximalbelastung steigerte sich dieser Wert auf 39,5 ml/kg KG/min (32,6 bis 54,1 ml/kg KG/min). Die Vo_2 stieg also beinahe auf das Achtfache ihres Ausgangswertes.



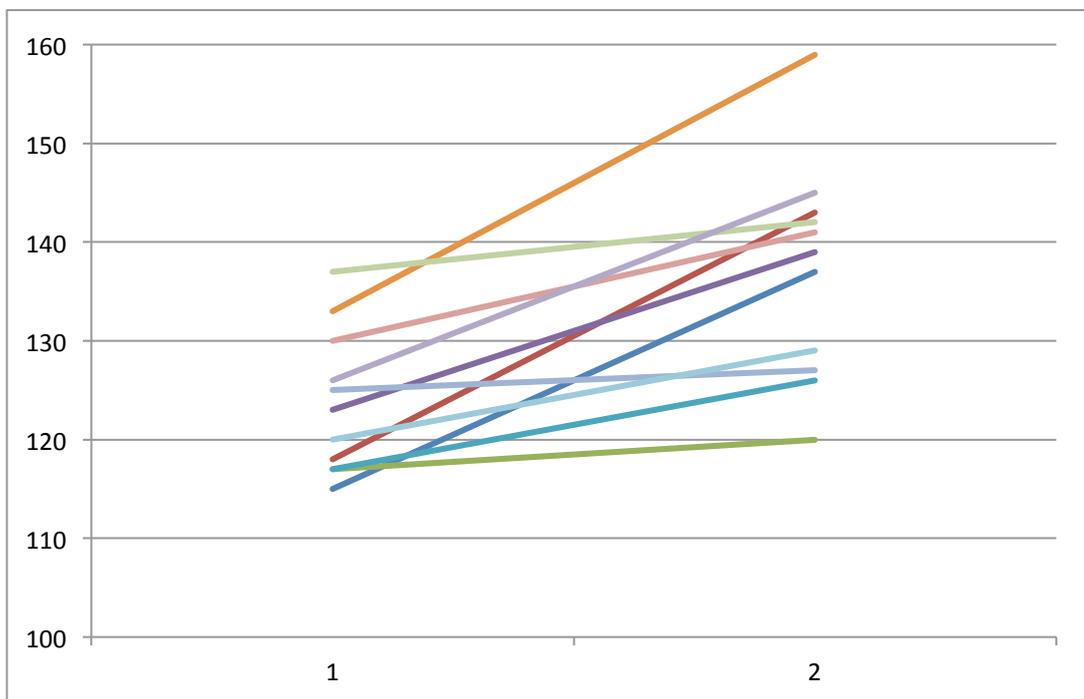
Diagr. 3.4.: Vo_2 (l/min) in Ruhe (1) und unter Maximalbelastung (2)

3.2. Die Spirometrie unter submaximaler Belastung

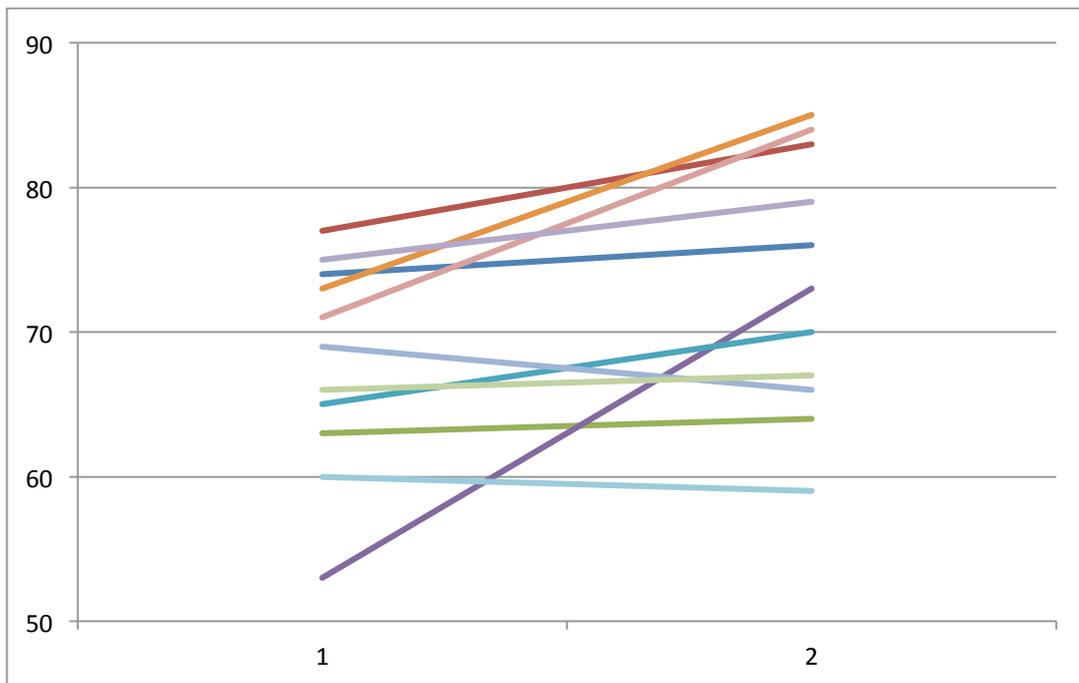
Vor dem ersten submaximalen Belastungstest wurden Herzfrequenz und Blutdruck aller Probanden in Ruhe erhoben. Die mediane Herzfrequenz betrug 64/min (50/min bis 89/min), der BP_{sys} 123 mmHg (115 bis 137 mmHg), der BP_{dia} 69 mmHg (53 bis 77 mmHg) und der MAP 88 mmHg (76 bis 93 mmHg). Dies steigerte sich unter submaximaler Belastung mit der neuen Methode auf eine Herzfrequenz von 87/min (76/min bis 139/min), einen BP_{sys} von 139 mmHg (120 bis 159 mmHg), einen BP_{dia} von 73 mmHg (64 bis 85 mmHg) und einen MAP von 94 mmHg (82 bis 110 mmHg).



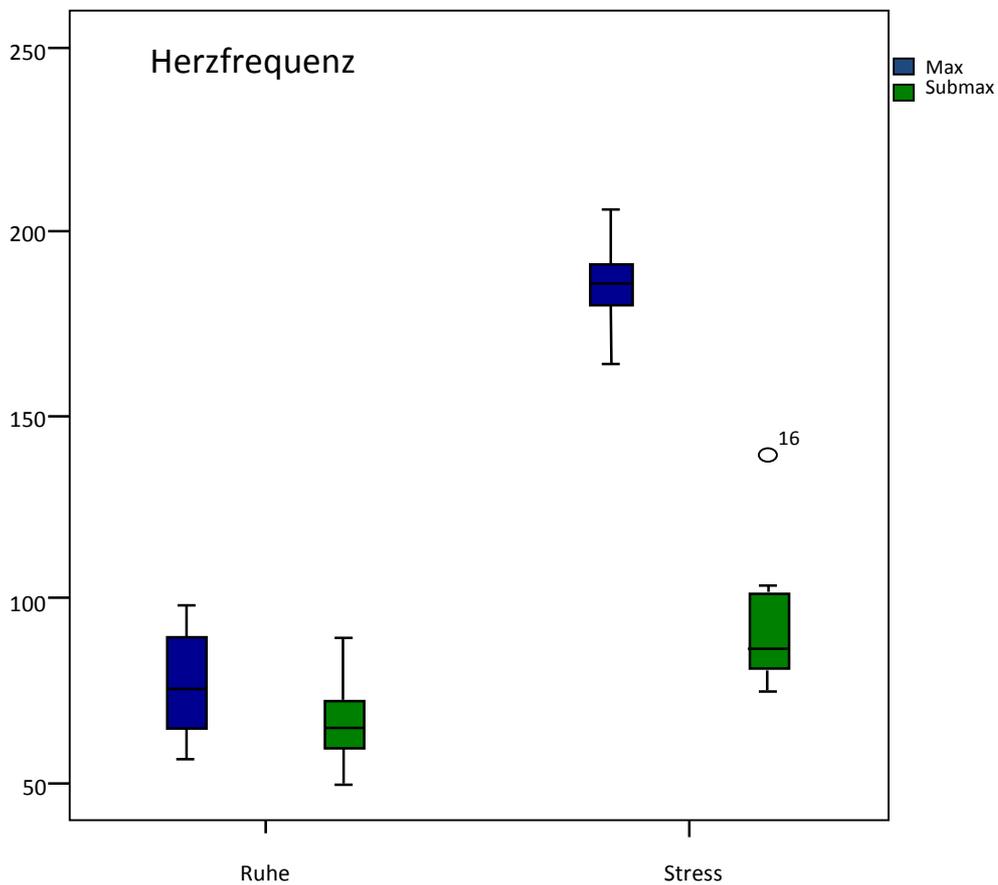
Diagr. 3.5.: Herzfrequenz (1/min) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2)



Diagr. 3.6.: Systolischer Blutdruck (mmHg) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2)

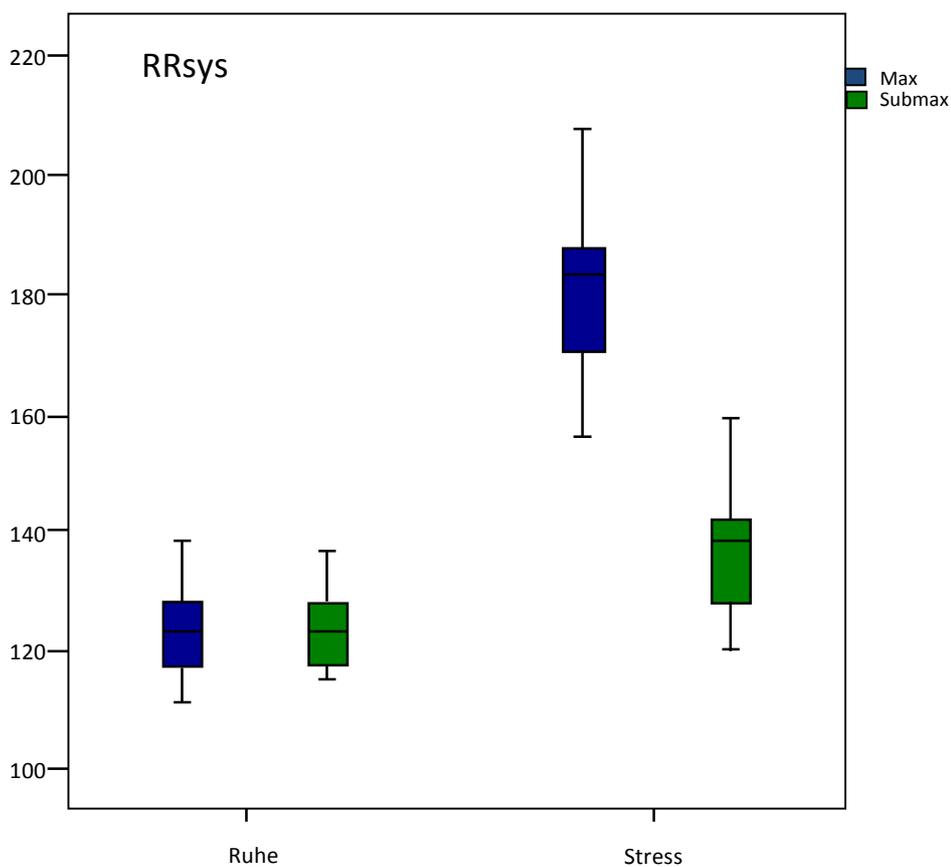


Diagr. 3.7.: Diastolischer Blutdruck (mmHg) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2)

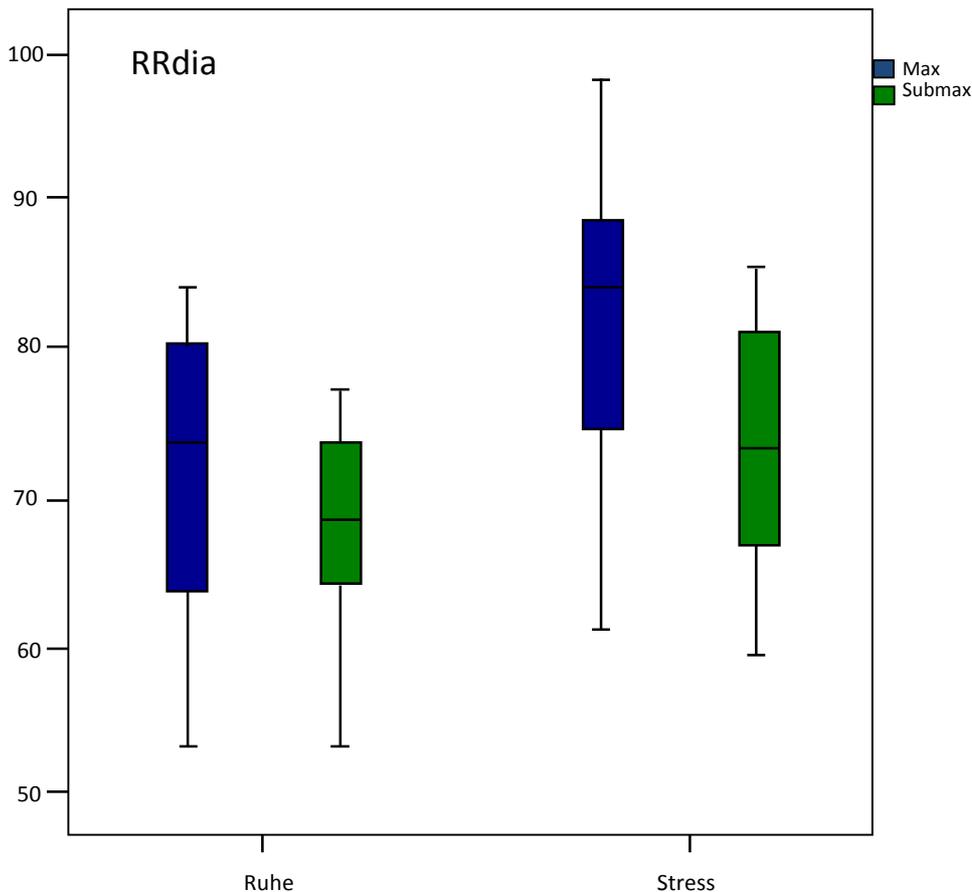


Diagr. 3.8.: Vergleich der Herzfrequenz (1/min) während maximaler (blau) und submaximaler (grün) Belastung, jeweils in Ruhe und Stress

Der Vergleich des Anstiegs der Herzfrequenz zeigt deutlich, dass die Testpersonen sich bei der neuen Ergometrie sehr viel weniger belasten als bei der konventionellen Methode. Auch die Blutdruck-Werte verdeutlichen das:

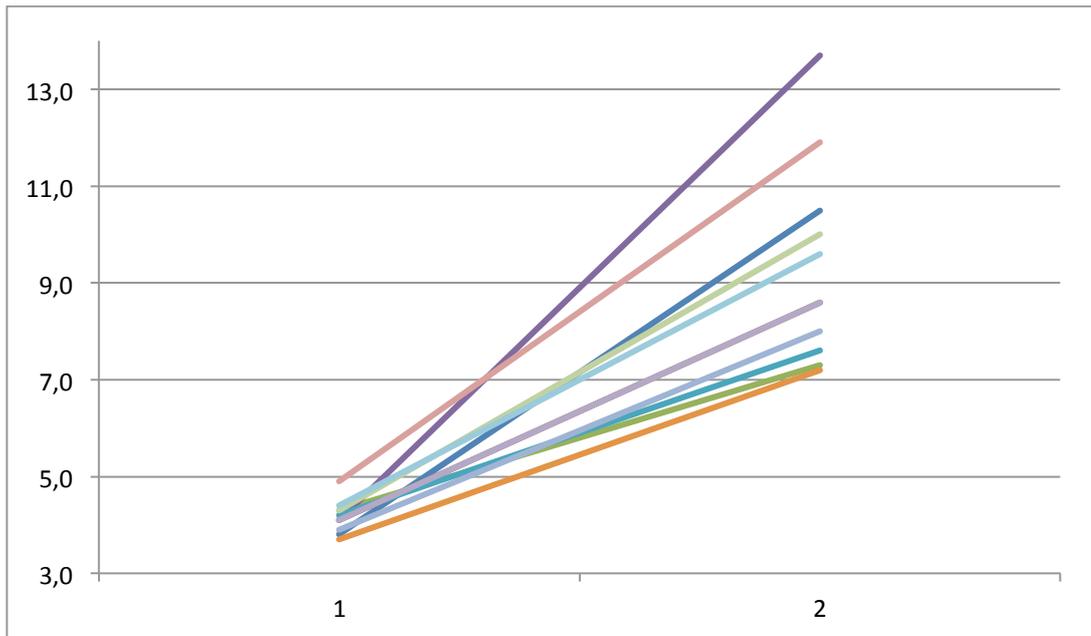


Diagr. 3.9.: Vergleich des systolischen Blutdrucks (RRsys) (mmHg) unter maximaler (blau) und submaximaler (grün) Belastung, jeweils in Ruhe und Stress.

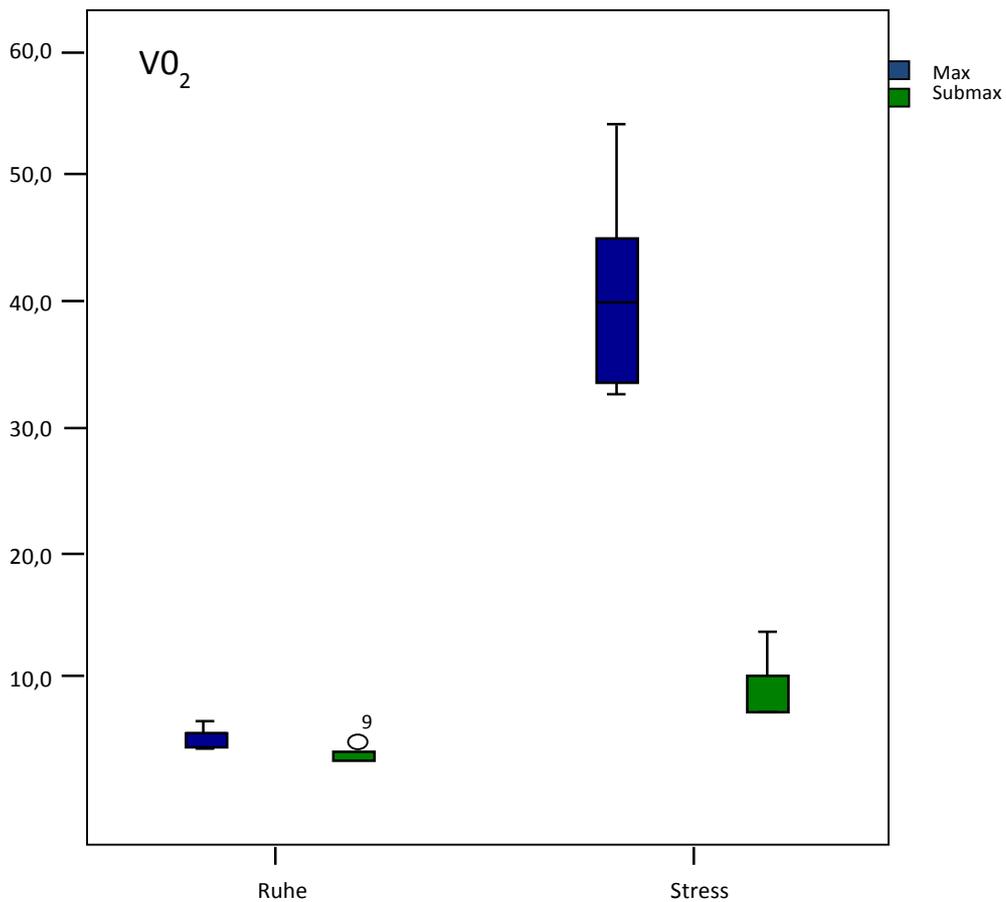


Diagr. 3.10.: Vergleich des diastolischen Blutdrucks (RRdia) unter maximaler (blau) und submaximaler (grün) Belastung, jeweils in Ruhe und Stress

Um herauszufinden, wie viel Prozent ihrer individuellen Maximalbelastung die Probanden bei der submaximalen Belastung erbringen müssen, wurde die Vo_{2max} beider Untersuchungen sowie der jeweilige Anstieg von Vo_2 in Ruhe zur Vo_{2max} unter Belastung während beider Tests verglichen. Während bei der Fahrradspiroergometrie ein Anstieg um durchschnittlich fast 700% von 5,0 ml/kg KG/min (4,1 bis 5,6 ml/kg KG/min) auf 39,5 ml/kg KG/min (32,6 bis 54,1 ml/kg KG/min) zu verzeichnen war, steigerte sich bei der submaximalen Belastung die mediane Vo_2 in Ruhe von 4,1 ml/kg KG/min (3,7 bis 4,9 ml/kg KG/min) um mehr als das Vierfache auf 8,6 ml/kg KG/min (7,2 bis 13,7 ml/kg KG/min).



Diagr. 3.11.: VO_2 (l/min) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2)



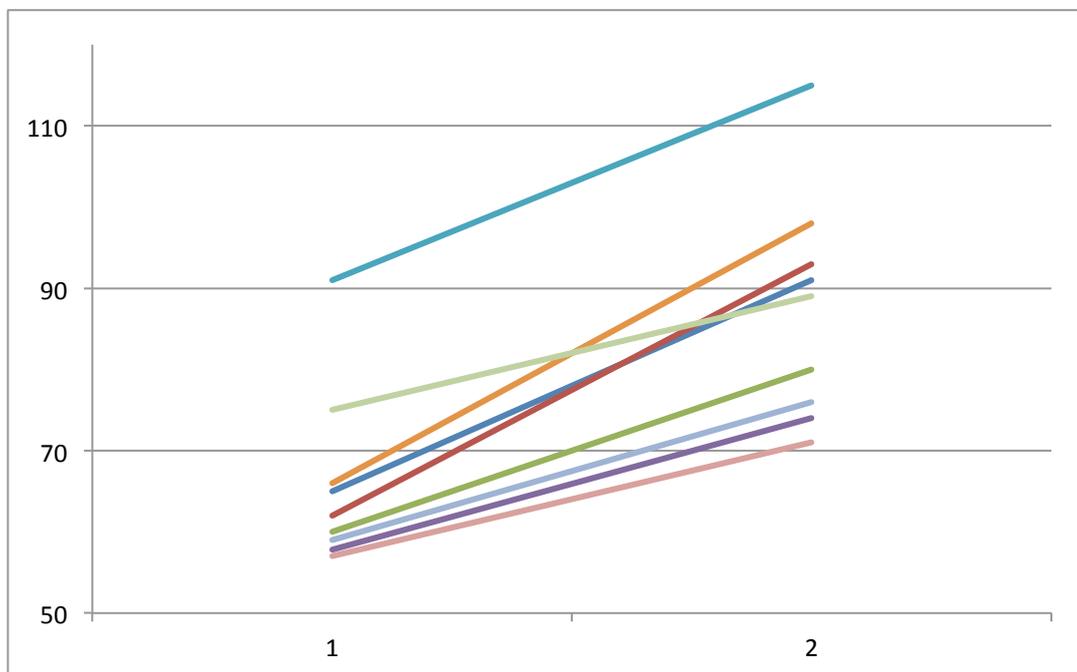
Diagr. 3.12.: Vergleich der VO_2 (l/min) unter maximaler (blau) und submaximaler (grün) Belastung, jeweils in Ruhe und Stress

Die Steigerung der Vo_2 von Ruhe zu submaximaler Belastung betrug im Median 23 % (17% bis 37 %) der Steigerung der Vo_2 von Ruhe zu Maximalbelastung während der Fahrradergometrie. Gesunde Probanden erbringen also im Schnitt ein Viertel ihrer Maximalleistung während der submaximalen Belastung.

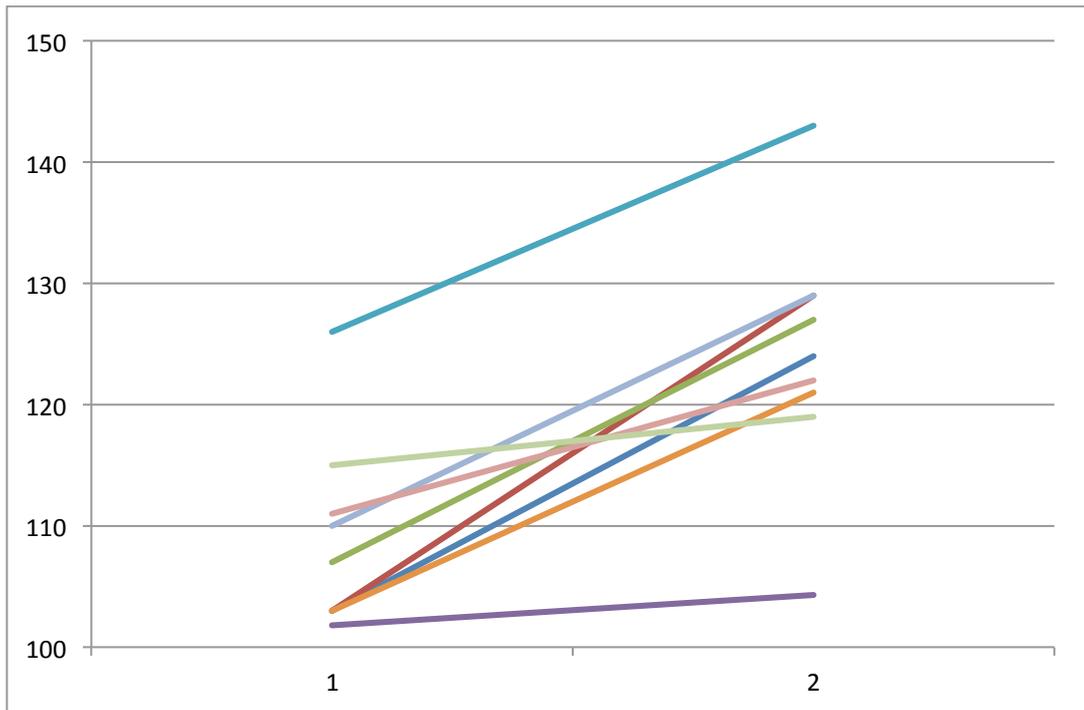
3.3. Die submaximale Belastung im MRT

Während der dritten Untersuchung wurden die MRT-Aufnahmen der Probanden zuerst in Ruhe und dann unter Belastung angefertigt.

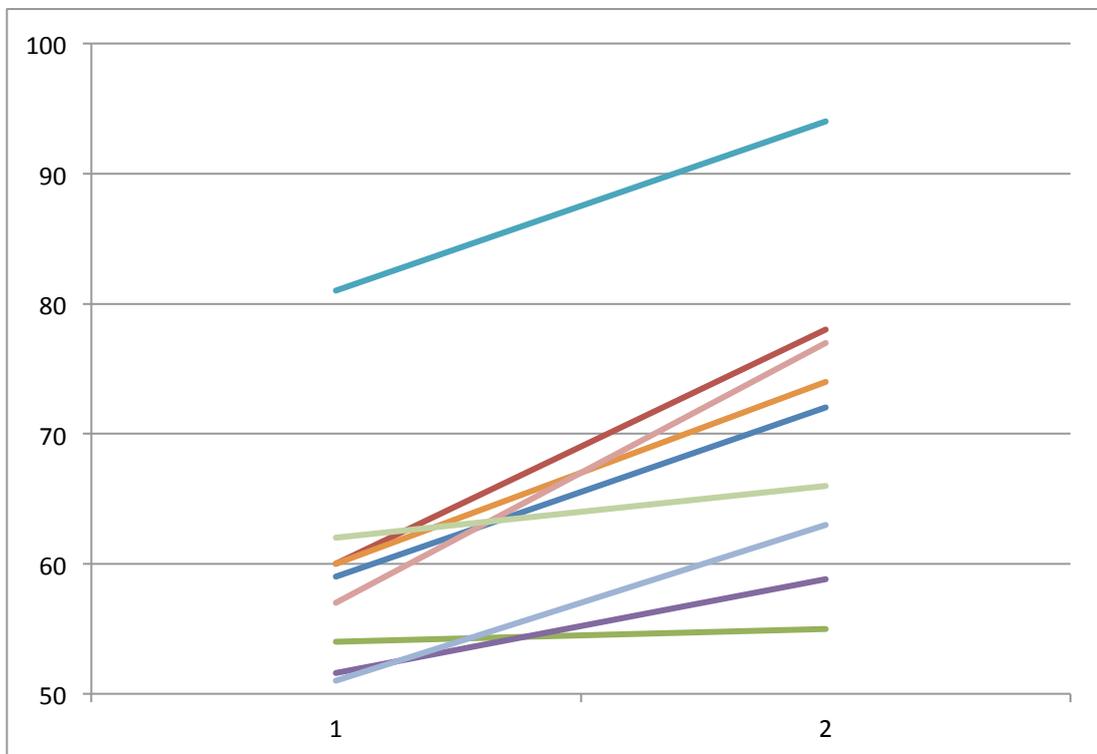
Die mediane Ruheherzfrequenz von 62/min (57/min bis 91/min) steigerte sich unter Belastung auf 89/min (71/min bis 115/min), der RR_{sys} von 107 mmHg (102 bis 126 mmHg) auf 124 mmHg (104 bis 143 mmHg) und der RR_{dia} von 59 mmHg (51 bis 81 mmHg) auf 72 mmHg (55 bis 94 mmHg).



Diagr. 3.13.: Herzfrequenz (1/min) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT



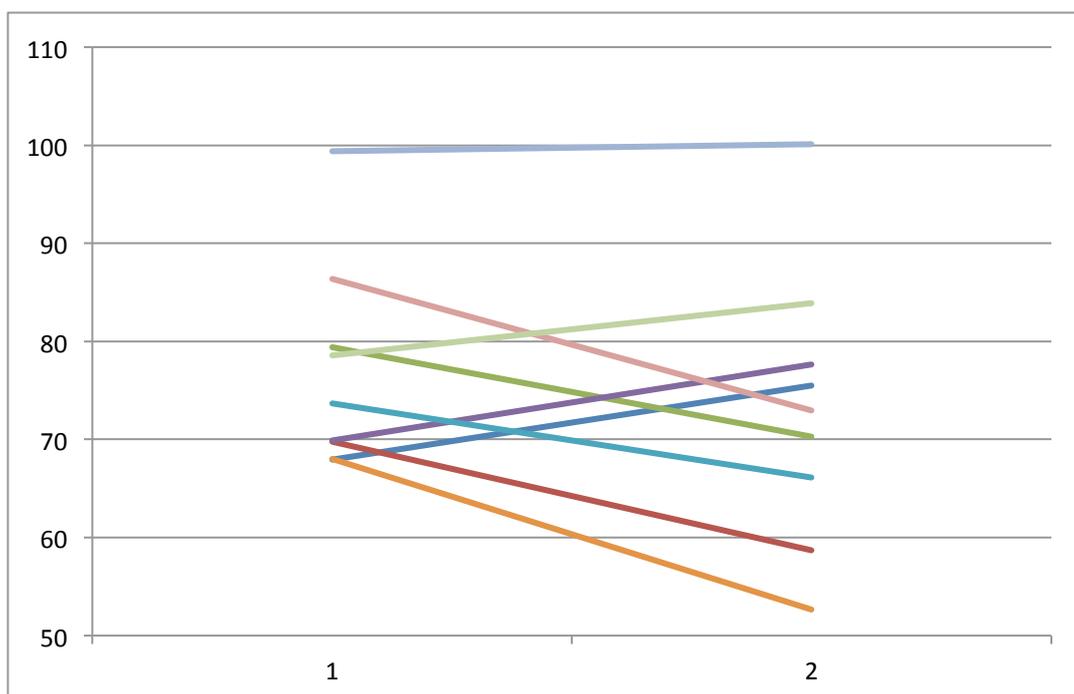
Diagr. 3.14.: Systolischer Blutdruck (mmHg) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT.



Diagr. 3.15.: Diastolischer Blutdruck (mmHg) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT

Da die Belastung diesmal während einer MRT-Untersuchung durchgeführt wurde, konnten eine Reihe wichtiger hämodynamischer Parameter in Ruhe und unter Belastung gemessen werden. Besonderes Augenmerk wurde auf die Veränderung des EDVI, des SVI und des CI gelegt.

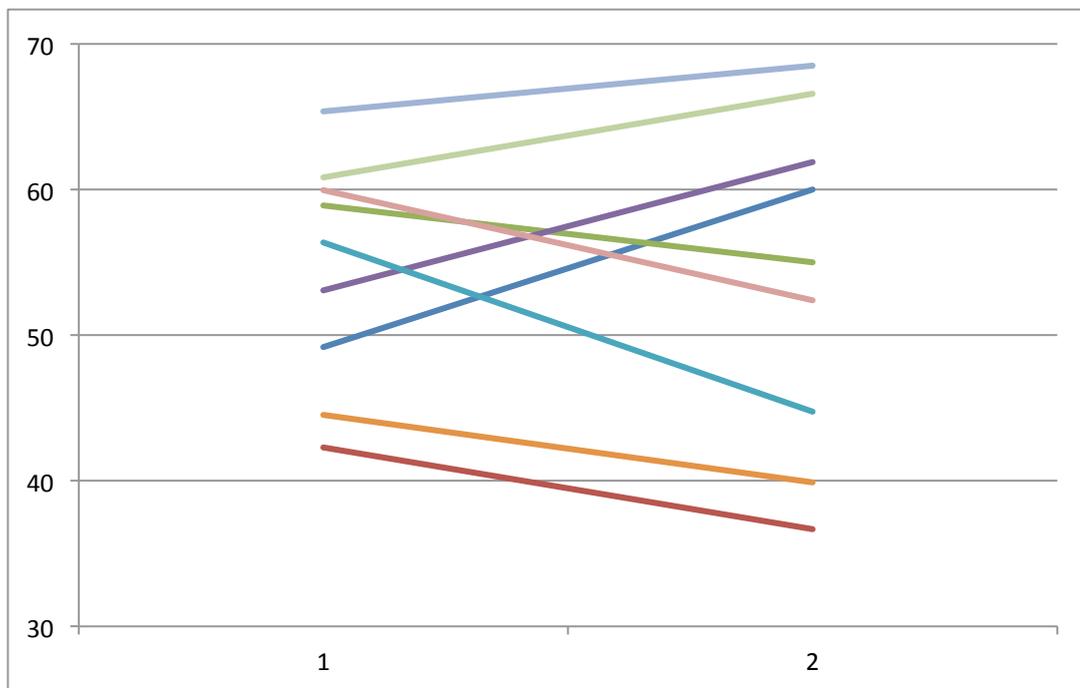
In Ruhe betrug das EDVI bei der Testgruppe 74 ml/m² (68 bis 99 ml/m²). Während der submaximalen Belastung blieb es wie erwartet in etwa gleich und lag nun bei 73 ml/m² (53 bis 100 ml/m²).



Diagr. 3.16.: EDVI (ml/m²) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT

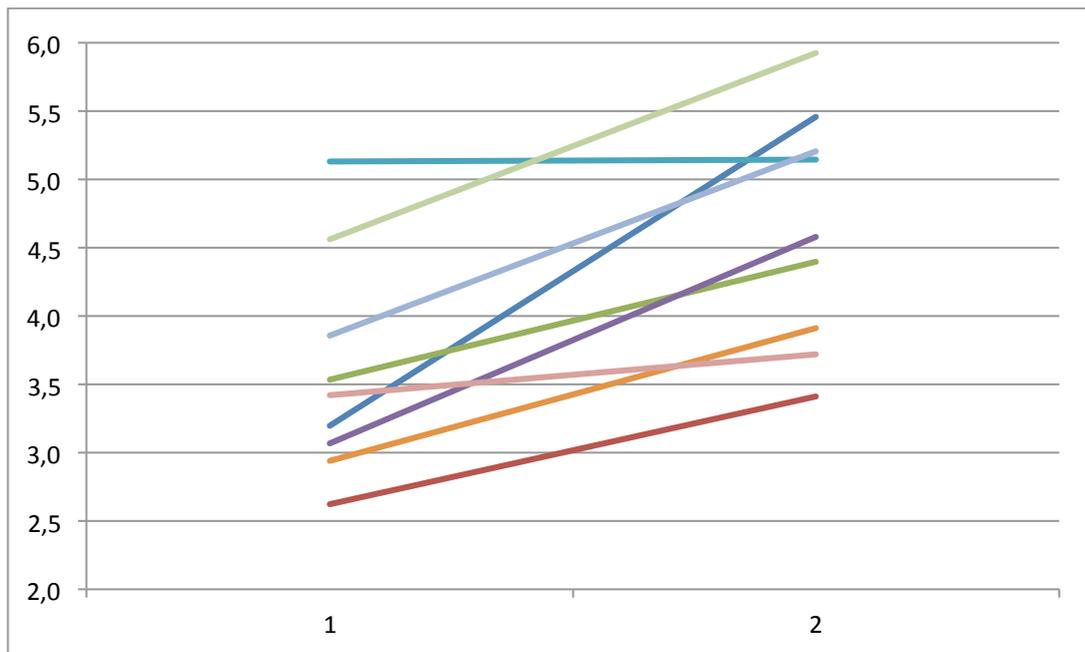
Dies erklärt sich dadurch, dass bei einer geringgradigen Belastung die Herzfrequenz zwar ein wenig ansteigt und durch die Bewegung der Beine der venöse Rückstrom zum Herzen gefördert wird, so dass es zu einer Zunahme des EDV kommen sollte. Gleichzeitig kommt es jedoch zu einer Verkürzung der Diastolendauer, wodurch die enddiastolische Füllung der Ventrikel vermindert wird. Insgesamt gleichen sich EDV-Zunahme und EDV-Abnahme durch die beiden Phänomene aus, so dass die EDVI unter geringer Belastung in etwa gleich bleibt.

Auch das indizierte Schlagvolumen, das in Ruhe bei 56 ml/m^2 (42 bis 65 ml/m^2) lag, veränderte sich nur geringfügig und betrug unter Belastung 55 ml/m^2 (37 bis 69 ml/m^2).



Diagr. 3.17.: SVI (ml/m^2) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT

In Ruhe lag der CI bei $3,4 \text{ l/min/m}^2$ ($2,6$ bis $5,1 \text{ l/min/m}^2$), unter Belastung stieg er auf $4,6 \text{ l/min/m}^2$ ($3,4$ bis $5,9 \text{ l/min/m}^2$) an. Dies erklärt sich vor allem durch die Zunahme der Herzfrequenz.



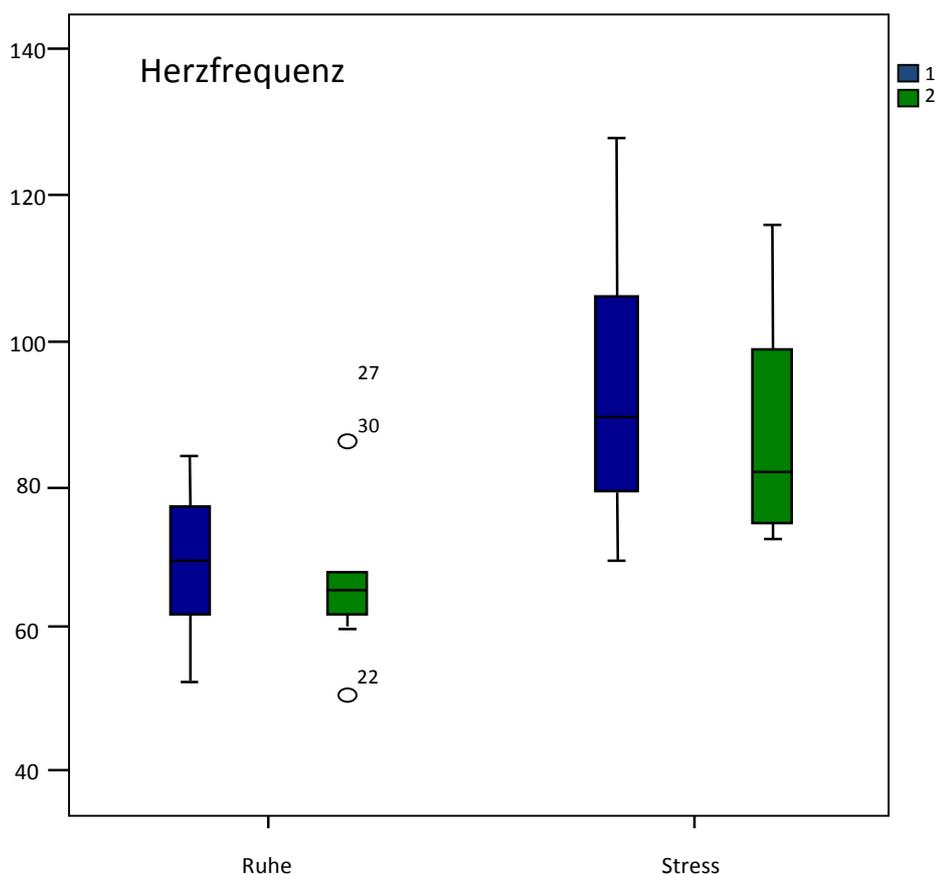
Diagr. 3.18: CI (l/min/m²) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT

3.4. Die Überprüfung der Reproduzierbarkeit

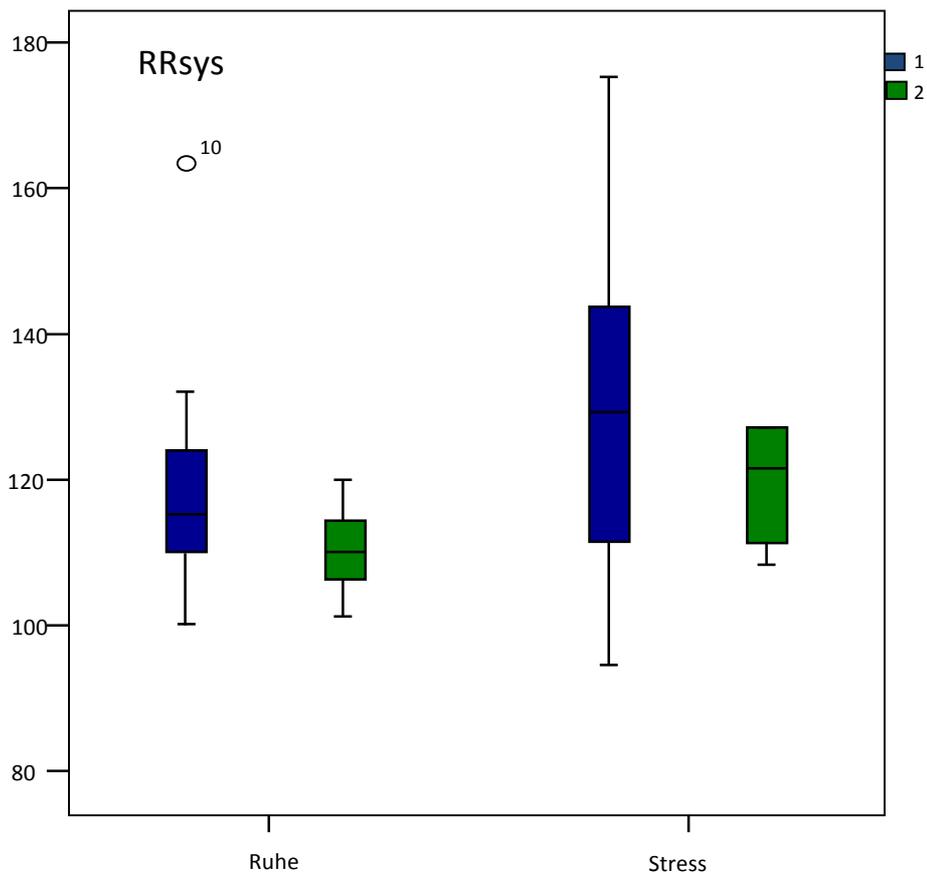
Beim Vergleich der beiden Untersuchungen der neuen Probandengruppe mit dem submaximalen Belastungstest fiel auf, dass Herzfrequenz und Blutdruck der Probanden beim ersten Test deutlich höher waren als beim zweiten. Während die Herzfrequenz anfangs in Ruhe bei 70/min (53/min bis 84/min) lag und auf 90/min (70/min bis 128/min) anstieg, betrug sie beim zweiten Test 66/min (51/min bis 93/min) und stieg auf 82/min (73/min bis 116/min) an. Weder der Unterschied der Ruhe-Herzfrequenz noch der Stress-Herzfrequenz aus beiden Untersuchungen war jedoch signifikant ($p_{\text{Ruhe}} > 0,77$ und $p_{\text{stress}} > 0,43$). Der systolische Blutdruck lag anfangs in Ruhe bei 116 mmHg (100 bis 163 mmHg) und stieg unter Belastung auf 130 mmHg (94 bis 176 mmHg) an; später lag er in Ruhe bei 110 mmHg (101 bis 120 mmHg) und stieg auf 122 mmHg (109 bis 128 mmHg) an. Auch hier war der Unterschied zwischen den Blutdruckwerten in Ruhe sowie bei Belastung nicht signifikant ($p_{\text{Ruhe}} > 0,16$ und $p_{\text{Stress}} > 0,19$). Der diastolische Blutdruck betrug anfangs in Ruhe 62 mmHg (58 bis 77 mmHg)

und stieg unter Belastung auf 82 mmHg (54 bis 95 mmHg) an; bei der zweiten Untersuchung lag er zuerst bei 61 mmHg (50 bis 70 mmHg) und stieg lediglich auf 70 mmHg (43 bis 93 mmHg) an. Auch hier war der Unterschied zwischen der 1. und der 2. Untersuchung nicht signifikant $p_{(\text{Ruhe})} > 0,29$ und $p_{(\text{Stress})} > 0,13$).

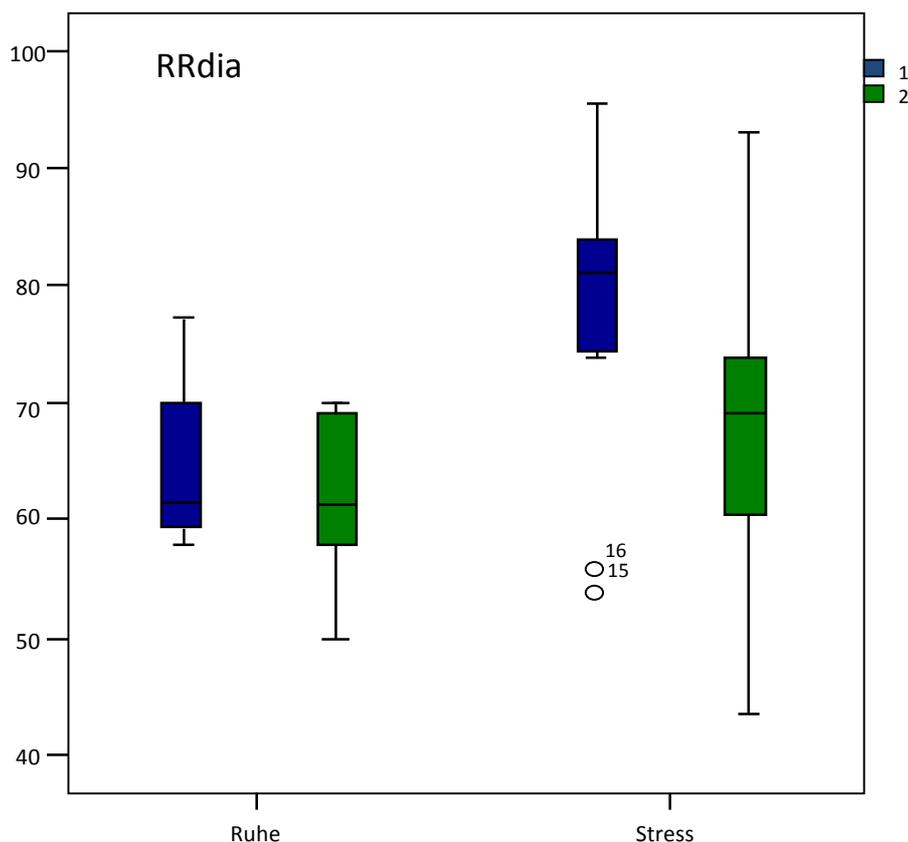
Die unterschiedlich starke Veränderung der Parameter während der beiden Durchläufe könnte sich daraus erklären, dass die Probanden bei der ersten Untersuchung aufgeregter sind als bei der zweiten, da sie nicht wissen, wie der Test ablaufen wird und die meisten von ihnen noch nie eine MRT-Untersuchung hatten. Dadurch könnte ihre Herzfrequenz bereits initial erhöht sein, bei der 2. Untersuchung waren sie mit dem Procedere bereits vertraut und daher ruhiger. Ob dies tatsächlich die Ursache für den beobachteten Effekt war, ist noch nicht abschließend geklärt.



Diagr. 3.19.: Vergleich der Herzfrequenz (1/min) in Ruhe und Stress während der 1. (blau) und der 2. Untersuchung (grün).

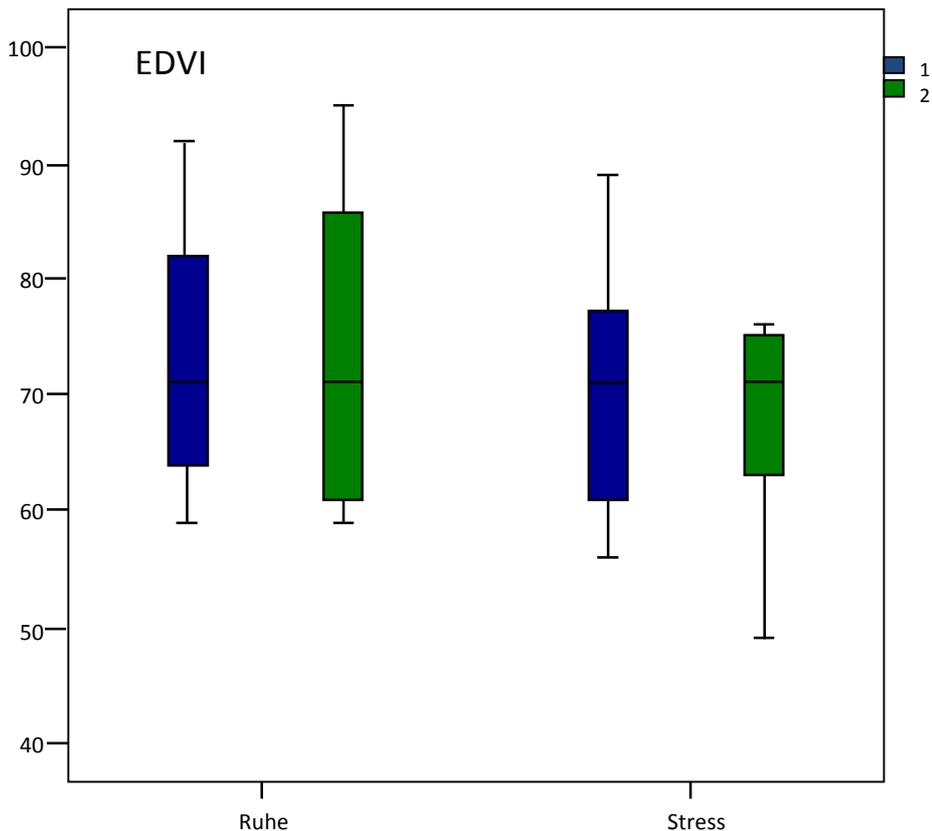


Diagr. 3.20.: Vergleich des systolischen Blutdrucks (RRsys) (mmHg) in Ruhe und Stress während der 1. (blau) und der 2. Untersuchung (grün).



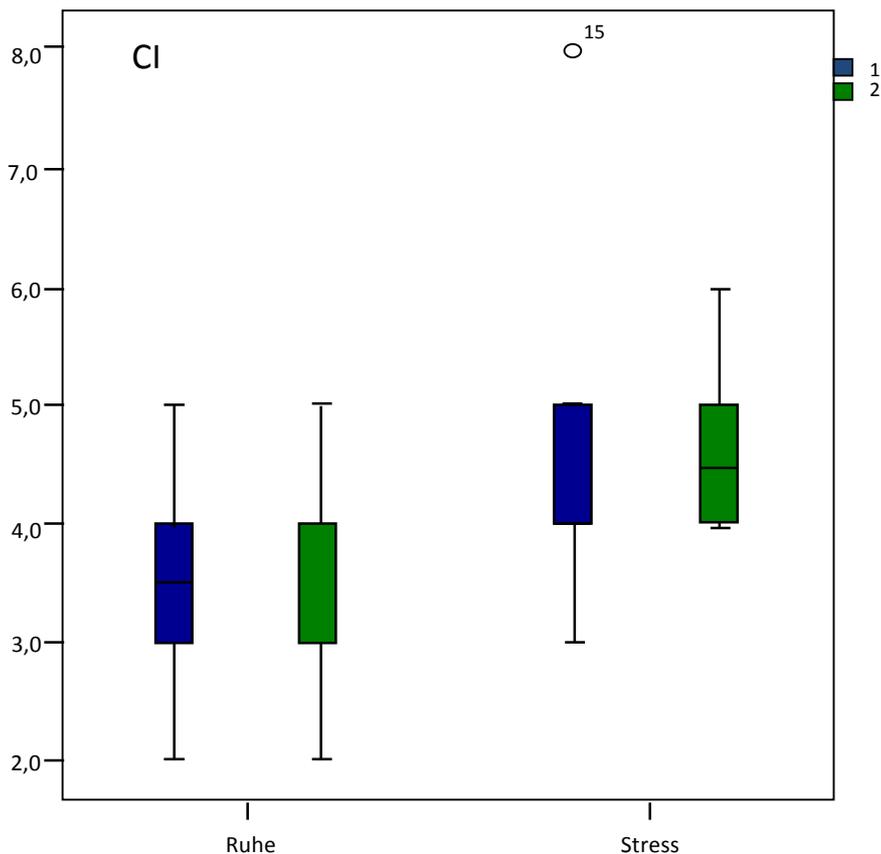
Diagr. 3.21.: Vergleich des diastolischen Blutdrucks (RRdia) (mmHg) in Ruhe und Stress während der 1. (blau) und der 2. Untersuchung (grün).

Das EDVI lag bei der ersten Untersuchung in Ruhe bei 72 ml/m^2 (59 bis 92 ml/m^2) und fiel unter Belastung um nur 1% auf 71 ml/m^2 (56 bis 89 ml/m^2); es blieb damit, wie erwartet, etwa gleich. Während des zweiten Tests stieg es dagegen im Median von anfangs 71 ml/m^2 (59 bis 95 ml/m^2) auf 72 ml/m^2 (49 bis 76 ml/m^2) unter Belastung – allerdings bedeutet das im Median einen Abfall des Wertes von erster zu zweiter Untersuchung um 7% . Die jeweiligen Differenzen der Werte zwischen Ruhe und Belastung der beiden Tests unterscheiden sich also um 10% .



Diagr. 3.22.: Vergleich des EDVI (ml/m²) in Ruhe und Stress während der 1. (blau) und der 2. Untersuchung (grün)

Der *Cardiac Index* lag zuerst in Ruhe bei 3,7 l/kg KG/min (2,6 bis 5,2 l/kg KG/min) und steigerte sich auf 4,6 l/kg KG/min (3,2 bis 7,5 l/kg KG/min). Im zweiten Test stieg der Wert von 3,6 l/kg KG/min (2,2 bis 5,6 l/kg KG/min) auf 4,2 l/kg KG/min (3,3 bis 6,7 l/kg KG/min). Da der CI wesentlich von der Herzfrequenz beeinflusst wird, lässt sich dieser etwas geringere Anstieg des CI während der zweiten Untersuchung gut durch die niedrigere Herzfrequenz erklären, die die Probanden im zweiten Test hatten.



Diagr. 3.23.: Vergleich des CI ($l/min/m^2$) in Ruhe und Stress während der 1. (blau) und der 2. Untersuchung (grün)

Obwohl Herzfrequenz und Blutdruck während der 1. Untersuchung höher waren als während der 2. Untersuchung, zeigte sich doch, dass die hämodynamischen Parameter mit der neuen Methode sehr stabil messbar sind. Sie unterschieden sich nicht signifikant in ihren absoluten Werten und fast gar nicht in der jeweiligen Differenz zwischen Ruhe und Stress.

Durch die zweite Studienserie wurde gezeigt, dass der neue Belastungstest gut reproduzierbare Ergebnisse liefert. Es ist eine robuste Methode, die nur eine geringe Anfälligkeit für Störeinflüsse zeigt. Inwieweit jedoch die Aufregung der Probanden und damit verbunden der vergleichsweise hohe Blutdruck und die hohe Herzfrequenz bei einer Erstuntersuchung die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen, müssen weitere Studien noch zeigen.

4. Diskussion

4.1. Bildqualität

Bei allen bildgebenden Verfahren ist es von großer Bedeutung, Bewegungsartefakte zu vermeiden, da sie die Beurteilbarkeit der Bilder, und damit auch ihre Aussagekraft, herabsetzen können. Da die Probanden bei dem neuen Belastungstest schnelle Bewegungen mit den Beinen machen müssen, wurde eine Methode benötigt, die Bewegung auf die untere Körperhälfte zu beschränken, damit der Oberkörper, und damit die Spule, sich so wenig wie möglich mit bewegt. Deshalb wurden bei jeder Untersuchung zwei Gurte verwendet, die jeweils schräg über den Hüftknochen des Probanden gelegt wurden, so dass sich die beiden Gurte über dem Becken gekreuzt haben. Die Probanden wurden so stark auf der Liege festgeschnallt, wie es möglich war, ohne dass die Gurte sie während der Bewegung schmerzten. Dadurch haben sich die Bewegungsartefakte des Bildes auf ein Minimum reduzieren lassen und es wurde eine gute Bildqualität erzielt, wie die folgenden Beispielbilder zeigen:

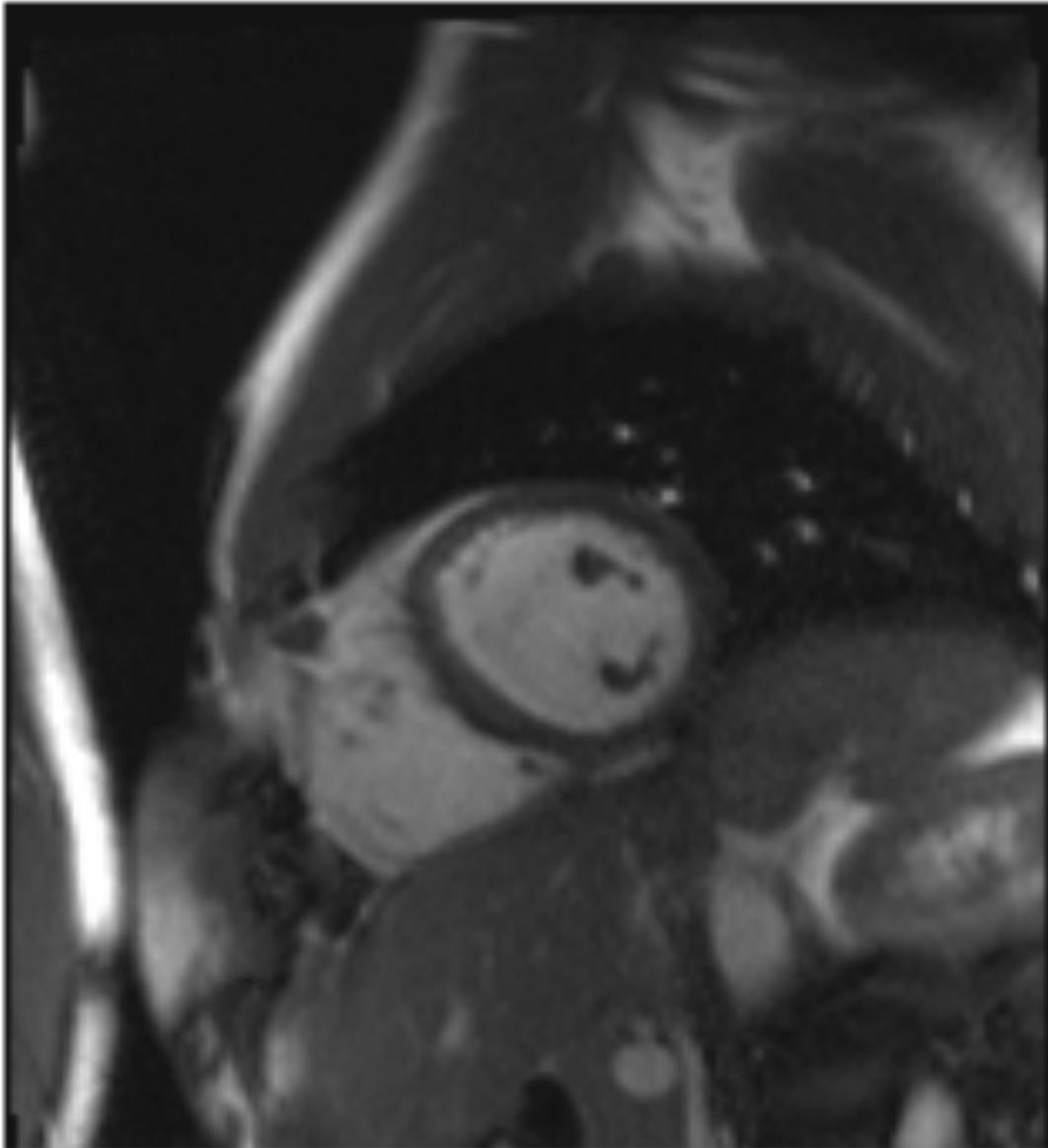


Abb. 4.1.:Eine Schnittbildaufnahme des linken Ventrikels eines Probanden unter submaximaler Belastung. Dieses Bild ist ein Beispiel für eine Untersuchung, in der es nur zu sehr geringen Bewegungsartefakten kam.

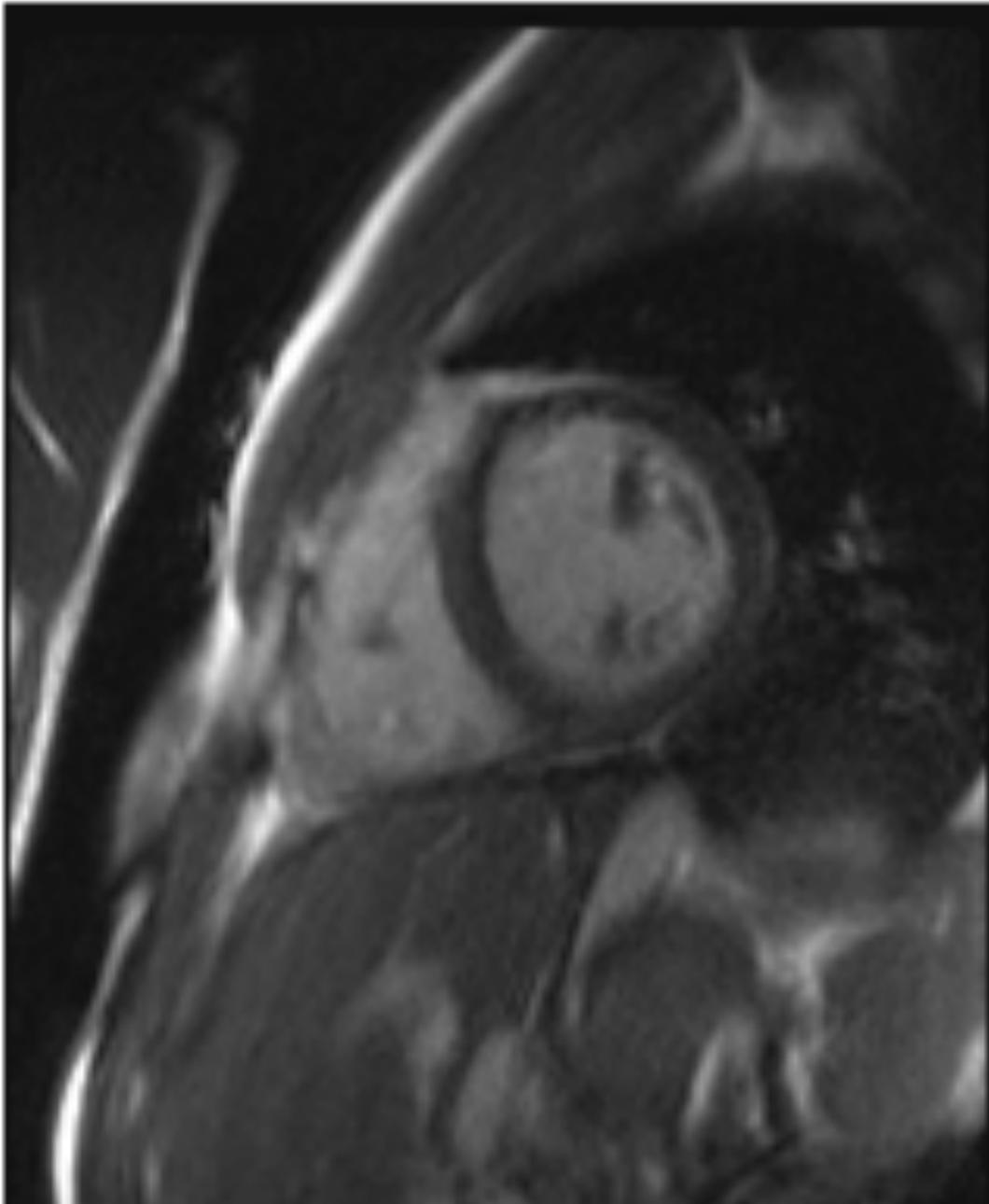


Abb. 4.2.: Eine Schnittbildaufnahme des linken Ventrikels eines anderen gesunden Probanden unter Belastung. Dies war eine der Untersuchungen mit der niedrigsten Bildqualität. Wie man jedoch sieht, ist die Bildqualität selbst hier noch relativ hoch und auch dieses Bild daher aussagekräftig.

Wie die obigen Beispielbilder zeigen, wiesen selbst die bezüglich der Bildqualität eher schlechteren Untersuchungen nur sehr geringe Bewegungsartefakte auf und somit hat sich die Sorge um die Bildqualität mit den entsprechenden Vorkehrungen als unbegründet erwiesen.

4.2. EKG-Triggerung

Ein weiterer Faktor, der die Aussagekraft der Untersuchung herabsetzen könnte, ist eine inkorrekte EKG-Triggerung. Da das EKG wichtig für die Synchronisation des MRT mit dem Herzzyklus ist, können solche falschen Triggerungen die gesamte Untersuchung fälschen und damit nutzlos machen. Bei der Kernspintomographie kommt es durch das starke Magnetfeld des MRT, das einen Einfluss auf die Form der EKG-Ableitungen hat, häufig zu morphologischen Veränderungen der EKG-Zacken und damit zu falschen Triggerungen. Um dies zu vermeiden, gibt es viele verschiedene Strategien, u.a. eine optimale Positionierung der EKG-Elektroden und des Gerätes. [30] Deshalb wurde das EKG für die Untersuchung nicht, wie üblich, auf der Brust des Probanden platziert, wo es Erschütterungen durch die Bewegung des Brustkorbes ausgesetzt wäre, sondern neben dem Kopf des Probanden auf die Untersuchungsfläche gelegt und dort mit Pflasterstreifen fixiert. Durch diese einfache Methode konnte die EKG-Qualität verbessert, und eine zufriedenstellende Triggerung erzielt werden. Dennoch ist eine exakte EKG-Aufzeichnung während einer MRT-Untersuchung nicht immer zu erreichen und gelegentlich musste die Untersuchung unterbrochen werden, um Elektroden neu zu positionieren. Ob die EKG-Aufzeichnung während MRT-Untersuchungen in Zukunft weiter verbessert werden kann, bleibt abzuwarten.

4.3. „Kurze Achsen“

Wie bereits weiter oben erwähnt, wurde für die vorliegende Studie die Technik der „kurzen Achsen“ angewandt. Einige Studien haben gezeigt, dass die Intra-Observer-Variabilität, also die Differenz der Testergebnisse, wenn der selbe Untersucher die selbe Untersuchung zu zwei verschiedenen Zeitpunkten auswertet, bei den kurzen Achsen größer ist als bei axialen Schichten [26]. Dies bedeutet, dass die Sensitivität des Verfahrens und die Spezifität des Befundes

bei den kurzen Achsen stärker von der momentanen Einschätzung eines Untersuchers abhängen. Inwieweit dies die Aussagekraft der submaximalen Belastung herabsetzt, wurde nicht eigens statistisch überprüft. Um das Risiko einer versehentlichen Verfälschung der Ergebnisse hierdurch zu minimieren, wurde jede Auswertung von einem zweiten Untersucher mit langjähriger Erfahrung kontrolliert. Wir nehmen an, dass die Untersuchungsergebnisse hierdurch verlässlicher werden; dies ist jedoch nicht abschließend geklärt worden.

4.4. Schrittmacher

Mit Belastungstests wird häufig überprüft, wie die Belastbarkeit, und damit auch die Prognose, von herzkranken Patienten nach Interventionen sind. Hierzu zählen auch Patienten mit Z.n. Schrittmacher- oder ICD-Implantation, also beispielsweise Patienten mit einer Herzinsuffizienz und hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion oder Patienten mit schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen. Bisher stellten implantierte Schrittmacher eine absolute Kontraindikation für MRT-Untersuchungen dar. Die Spiroergometrie auf dem Fahrrad- oder Laufbandergometer war bisher bei diesen Patienten als sichere und effektive Untersuchung die Methode der Wahl. [31] Es gibt jedoch mittlerweile eine neue Generation von Schrittmacher- oder ICD-Devices, die selbst von einem so starken Magnetfeld wie demjenigen eines Magnetresonanztomographen nicht in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Studien haben gezeigt, dass MRT-Untersuchungen mit einer magnetischen Flussdichte von maximal 1,5 Tesla bei Patienten mit diesen neuen Schrittmachern unter strikter Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen und engmaschiger Kontrolle der Patienten vor, während und nach der Untersuchung möglich sind, so dass auch unsere neue MRT-Ergometrie – zumindest mit einer magnetischen Flussdichte von 1,5-Tesla - durchführbar ist. [32] Dennoch gibt es zahlreiche Patienten mit nicht-MRT-kompatiblen Schrittmachern, die die MRT-Ergometrie nicht durchführen können.

4.5. Lerneffekt

Bei der Auswertung der Ergebnisse fiel auf, dass die durchschnittlichen Werte von Herzfrequenz und Blutdruck der Probanden während der 1. Untersuchung durchgehend etwas höher waren als während der 2. Untersuchung. Dieses Phänomen lässt sich unserer Meinung nach mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Nervosität der Probanden während der ersten Untersuchung und ihre Ungewissheit, was sie bei dem Test erwartet, zurückführen. In diesem Fall wäre zu erwarten, dass der Unterschied nur zwischen der 1. und der 2. Untersuchung besteht, sich die Werte bei allen weiteren Untersuchungen jedoch nicht mehr (oder nur gering) voneinander unterscheiden. Dagegen konnten wir beobachten, dass die Ergebnisse der Volumen- und Flussmessungen des Herzens bei allen Untersuchungen stabil und reproduzierbar waren. Warum die Vitalparameter bei der ersten Untersuchung deutlich höher waren als bei Folgeuntersuchungen, bleibt noch genauer zu untersuchen. Wir glauben, dass die Aussagekraft der Untersuchung dadurch nicht gemindert wird, da der Fokus des Interesses auf den hämodynamischen Veränderungen während submaximaler Belastung liegt, und die Vitalparameter demgegenüber nur eine untergeordnete Rolle spielen. Sollte sich jedoch herausstellen, dass unsere Methode durch den oben beschriebenen Effekt weniger stabil und reproduzierbar ist, müsste genauer untersucht werden, ob und wie sich die initial erhöhten Vitalparameter vermeiden lassen.

5. Zusammenfassung

Im klinischen Alltag werden Belastungstests sehr häufig eingesetzt, um die Funktion der Lunge und des Herzens und die Belastbarkeit eines Patienten zu überprüfen. Es gibt viele verschiedene Ergometer und Tests, bei denen die Patienten maximale oder auch submaximale körperliche Leistung erbringen müssen; außerdem können diese Untersuchungen mit unterschiedlichen bildgebenden Verfahren, wie beispielsweise der Echokardiographie oder auch der Kernspintomographie, kombiniert werden, um das Herz unter Belastung bildlich darzustellen. Allerdings gab es bisher noch keinen Stresstest, bei dem die Patienten während einer Kernspintomographie-Untersuchung einer submaximalen Belastung ausgesetzt werden. Da besonders herzkrankte, ältere Patienten im Alltag selten an die Grenzen ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit gehen, aber häufig mit länger andauernder, geringer Belastung konfrontiert werden, z.B. beim Spaziergehen, ist die Aussage, die durch submaximale Belastungstests bezüglich der Morbidität und der Lebensqualität des Patienten getroffen werden kann, sehr wichtig und relevant für den klinischen Alltag. Die kardiale Kernspintomographie ist ein gerne benutztes und risikoarmes bildgebendes Verfahren, mit dem man nicht nur Schnittbilder des Herzens in höchster Qualität anfertigen, sondern auch eine Vielzahl wichtiger hämodynamischer Parameter sehr genau messen kann.

Ziel dieser Dissertation war es daher, einen submaximalen Belastungstest zu etablieren, der während einer MRT-Untersuchung durchgeführt werden kann. Hierzu wurde ein Rahmen entworfen, an dessen oberer Querstange eine Rolle mit einer Seilwinde befestigt ist, über die ein Seil mit jeweils einer Schlaufe am Ende läuft. In die Schlaufen wurde jeweils ein Fuß des Probanden gesteckt, der dann zu einem Takt von 144/min, der von einem elektronischen Metronom vorgegeben wurde, während der MRT-Untersuchung im Liegen Auf- und Abbewegungen der ausgestreckten Beine machte. Um die Bewegung auf die Beine und die Hüfte zu beschränken und damit Bewegungsartefakte, die die Bildqualität

mindern würden, zu vermeiden, wurden die Probanden dabei mit Hüftgurten auf der Liege festgeschnallt, so fest es ging, ohne dass die Bewegung für sie unangenehm wurde. Desweiteren wurde während der Untersuchung auf eine optimale EKG-Triggerung zur Synchronisation des Herzzyklus mit den Schnittbildaufnahmen geachtet.

Für die Studie wurde eine Gruppe von 11 gesunden Probanden mit einem medianen Alter von 24 Jahren untersucht, die insgesamt 3 Belastungstests machen mussten: Um herauszufinden, wie viel körperliche Leistung sie maximal erbringen können, wurden sie zuerst auf einem Fahrradergometer ausbelastet, wobei ihre Vitalparameter sowie über ein Spirometer einige wichtige respiratorische Werte gemessen wurden. Danach mussten sie den submaximalen Belastungstest machen, allerdings noch nicht unter MRT-Kontrolle, sondern wiederum während der Spirometrie. Beim anschließenden Vergleich der Vitalparameter und der maximalen Sauerstoffaufnahme der Probanden unter maximaler sowie submaximaler Belastung zeigte sich, dass sie während der geringen Belastung im neuen Ergometer 23 % ihrer maximalen körperlichen Leistung erbringen. Mit diesem Vorwissen wurden sie erneut submaximal belastet, diesmal jedoch während einer MRT-Untersuchung, wobei viele wichtige hämodynamische Parameter gemessen wurden. Es zeigten sich nur geringe Unterschiede der Hämodynamik zwischen den Parametern in Ruhe und unter submaximaler Belastung im Vergleich zu den weitaus größeren Unterschieden zwischen Ruhe und maximaler Belastung in der Fahrradergometrie. Durch die submaximale MRT-Ergometrie lässt sich also eine Aussage darüber treffen, wie die Hämodynamik eines Menschen sich verändert, während er schnell spazieren geht, Treppen steigt oder ähnliche geringe körperliche Beanspruchungen macht.

Um zu überprüfen, ob der Belastungstest reproduzierbar ist, wurde eine neue Gruppe von 10 gesunden Probanden mit einem medianen Alter von 23 Jahren zweimal hintereinander an verschiedenen Tagen submaximal belastet und die Ergebnisse wurden miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass die Vitalparameter in Ruhe bei der ersten Untersuchung im Vergleich zur zweiten Untersuchung deutlich erhöht sind, was sich wohl durch die Nervosität der Probanden erklären lässt. Die hämodynamischen Fluss- und Volumenparameter waren jedoch stabil und reproduzierbar, so dass sich insgesamt sagen lässt, dass sich mit der neuen Methode hämodynamische Veränderungen unter submaximaler

Belastung verlässlich und präzise untersuchen lassen. Bisher wurden nur gesunde Probanden untersucht; wie sich die Hämodynamik unter submaximaler Belastung bei herzkranken Patienten verändert, wird sich in Zukunft zeigen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1.: Das Ergometer.....	16
Abb. 2.2: Die Umlenkrolle, die am oberen Teil des Rahmens befestigt ist.....	17
Abb. 2.3.: Schnittbildebenen in der Kernspintomographie. Die xy-Ebene (grün) bezeichnet transversale, die yz-Ebene (rot) sagittale und die xz-Ebene (blau) koronare Schichten.....	21
Abb. 2.4.: Kurze Achsen-Schnittbilder des linken Ventrikels eines gesunden Probanden.....	24
Abb. 2.5: Das umrandete Blutvolumen des linken Ventrikels der Schnittbilder aus Abb. 2.4.....	25
Abb. 2.6.: Eine 30 Schnittbilder umfassende Sequenz der Aorta ascendens eines gesunden Probanden. Die Konturen um das Blutvolumen im Gefäß wurden vom Untersucher eingefügt.....	27
Abb. 4.1.: Eine Schnittbildaufnahme des linken Ventrikels eines Probanden unter submaximaler Belastung. Dieses Bild ist ein Beispiel für eine Untersuchung, in der es nur zu sehr geringen Bewegungsartefakten kam.....	51
Abb. 4.2.: Eine Schnittbildaufnahme des linken Ventrikels eines anderen gesunden Probanden unter Belastung. Dies war eine der Untersuchungen mit der niedrigsten Bildqualität. Wie man jedoch sieht, ist die Bildqualität selbst hier noch relativ hoch und auch dieses Bild daher aussagekräftig.....	52

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1. Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien.....	9
Tab. 2.2. Objektive und subjektive Abbruchkriterien bei der Spiroergometrie.....	12

8. Diagrammverzeichnis

Diagr. 2.1.: Das Flussdiagramm zeigt die einzelnen Untersuchungen, die mit der ersten Probandengruppe durchgeführt wurden, sowie die jeweils zugrundeliegenden Fragestellungen.....	10
Diagr. 3.1.: Herzfrequenz (1/min) in Ruhe (1) und unter Maximalbelastung (2).....	32
Diagr. 3.2.: Systolischer Blutdruck (mmHg) in Ruhe (1) und unter Maximalbelastung (2).....	33
Diagr. 3.3.: Diastolischer Blutdruck (mmHG) in Ruhe (1) und unter Maximalbelastung (2).....	33
Diagr. 3.4.: Vo_2 (l/min) in Ruhe (1) und unter Maximalbelastung (2).....	34
Diagr. 3.5.: Herzfrequenz (1/min) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2).....	35
Diagr. 3.6.: Systolischer Blutdruck (mmHg) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2).....	35
Diagr. 3.7.: Diastolischer Blutdruck (mmHg) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2).....	36
Diagr. 3.8.: Vergleich der Herzfrequenz (1/min) während maximaler (blau) und submaximaler (grün) Belastung, jeweils in Ruhe und Stress.....	36
Diagr. 3.9.: Vergleich des systolischen Blutdrucks (RRsys) (mmHg) unter maximaler (blau) und submaximaler (grün) Belastung, jeweils in Ruhe und Stress.....	37
Diagr. 3.10.: Vergleich des diastolischen Blutdrucks (RRdia) unter maximaler (blau) und submaximaler (grün) Belastung, jeweils in Ruhe und Stress.....	38
Diagr. 3.11.: Vo_2 (l/min) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2).....	39
Diagr. 3.12.: Vergleich der Vo_2 (l/min) unter maximaler (blau) und submaximaler (grün) Belastung, jeweils in Ruhe und Stress.....	39

Diagr. 3.13.: Herzfrequenz (1/min) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT.....	40
Diagr. 3.14.: Systolischer Blutdruck (mmHg) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT.....	41
Diagr. 3.15.: Diastolischer Blutdruck (mmHg) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT.....	41
Diagr. 3.16.: EDVI (ml/m ²) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT.....	42
Diagr. 3.17.: SVI (ml/m ²) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT.....	43
Diagr. 3.18.: CI (l/min/m ²) in Ruhe (1) und unter submaximaler Belastung (2) im MRT.....	44
Diagr. 3.19.: Vergleich der Herzfrequenz (1/min) in Ruhe und Stress während der 1. (blau) und der 2. Untersuchung (grün).....	45
Diagr. 3.20.: Vergleich des systolischen Blutdrucks (RRsys) (mmHg) in Ruhe und Stress während der 1. (blau) und der 2. Untersuchung (grün).....	46
Diagr. 3.21.: Vergleich des diastolischen Blutdrucks (RRdia) (mmHg) in Ruhe und Stress während der 1. (blau) und der 2. Untersuchung (grün).....	47
Diagr. 3.22.: Vergleich des EDVI (ml/m ²) in Ruhe und Stress während der 1. (blau) und der 2. Untersuchung (grün).....	48
Diagr. 3.23.: Vergleich des CI (l/min/m ²) in Ruhe und Stress während der 1. (blau) und der 2. Untersuchung (grün).....	49

9. Literaturverzeichnis

- [1] Maria, H.D.S., Valor prognóstico da normalização da resposta ventilatória ao exercício para o consumo máximo de oxigênio na insuficiência cardíaca [88] INTRODUCTION 2010, 1305–1320.
- [2] Löllgen, H., Erdmann, E., Gitt, A.K., *Ergometrie: Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis*, Springer Verlag, Heidelberg 2010.
- [3] Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, Novo G, Novo S, Di Pasquale P. *Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO₂ and VE/VCO₂ Slope*. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2010, 4, 127–34.
- [4] Hollmann, W., Strüder, H.K., Predel, H.-G., *Spiroergometrie - kardiopumonale Leistungsdiagnostik des Gesunden und Kranken*, Schattauer GmbH, Stuttgart, Germany 2006.
- [5] Karow, T., Lang-Roth, R., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Thomas Karow, 2011.
- [6] SP, S., GM, C., Intracranial hemorrhage as a complication of dobutamine stress echocardiography: case report and review of the literature. *Echocardiography* 2012, May;29(5), 19–21.
- [7] P, M., SB, L., Schick EC, Differential effects of dobutamine versus treadmill exercise on left ventricular volume and wall stress. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012, Aug;25(8):
- [8] <http://lode.nl/de/> n.d.
- [9] Hernandez NA, Wouters EF, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA., Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2011, 38, 261–7.
- [10] Jehn M, Halle M, Schuster T, Hanssen H, Weis M, Koehler F, Schmidt-Trucksäss A The 6-min walk test in heart failure: is it a max or sub-maximum exercise test? *Eur. J. Appl. Physiol.* 2009, 107, 317–23.
- [11] Thelen, M., Erbel, R., Kreitner, K.-F., Barkhausen, J., *Bildgebende Kardiagnostik*, Georg Thieme Verlag KG, 2007.

- [12] Falcao SN, Rochitte CE, Junior WM, Quaglia L, Lemos PA, Sbrano JC, Ramires JA, Kalil Filho R, Tsutsui JM., Incremental Value of Perfusion over Wall-Motion Abnormalities with the Use of Dobutamine-Atropine Stress Myocardial Contrast Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging for Detecting Coronary Artery Disease. *Echocardiography* 2012, Sep 25.
- [13] Schmidt, G., Görg, C., *Kursbuch Ultraschall*, Georg Thieme Verlag KG, 2008.
- [14] Krahwinkel, W., Haltern, G., Echocardiographic Quantification of With Color Kinesis n.d., 9149, 245–250.
- [15] Reiser, M., Semmler, W., *Magnetresonanztomographie*, Springer Verlag, Berlin 2002.
- [16] Weisman, I.M., Marciniuk, D., Martinez, F.J., Scirba, F., ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 167, 211–77.
- [17] Zahuranec, D.B., Mueller, G.C., Bach, D.S., Stojanovska, J., Brown DL, Lisabeth LD, Patel S, Hughes RM, Attili AK, Armstrong WF, Morgenstern LB., Pilot Study of Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Detection of Embolic Source after Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011, 1–7.
- [18] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Leitlinien zur Ergometrie 1–34.
- [19] Revisited, B.T., Impact of the Exercise Mode on Exercise Capacity 2005.
- [20] Ogedengbe, J.O., Adelaiye, A.B., Kolawole, O.V., Effects of exercise on PR intervals, QRS durations and QTC intervals in male and female students of University of Abuja. *J. Pak. Med. Assoc.* 2012, 62, 273–5.
- [21] Ridgway, J.P., Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2010, 12, 71.
- [22] Siemens Medical - *Magnete, Spins und Resonanzen Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie* Siemens AG 2008
- [23] Nagel, E., Rossum, A.C. van, Fleck, E., *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie - Methodenverständnis und praktische Anwendung*, Steinkopff Verlag, Darmstadt 2002.
- [24] Siemens Medical, *MR-Glossar* Siemens AG 2008
- [25] Fratz, S., Schuhbaeck, A., Buchner, C., Busch, R., Meierhofer C., Martinoff S., Hess J., Stern H., Comparison of accuracy of axial slices versus short-axis slices for measuring ventricular volumes by cardiac magnetic resonance in patients with corrected tetralogy of fallot. *Am. J. Cardiol.* 2009, 103, 1764–9.

- [26] Childs, H., Ma, L., Ma, M., Clarke, J., Cocker M., Green J., Strohm O., Friedrich MG., Comparison of long and short axis quantification of left ventricular volume parameters by cardiovascular magnetic resonance, with ex-vivo validation. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2011, 13, 40.
- [27] Kramer, C.M., Barkhausen, J., Flamm, S.D., Kim, R.J., Nagel, E., Journal of Cardiovascular Magnetic Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance : board of trustees task force on standardized protocols 2008, 10, 1–10.
- [28] Cottin, Y., Touzery, C., Guy, F., Lalande, A., Ressencourt O., Roy S., Walker PM., Louis P., Brunotte F., Wolf JE., MR imaging of the heart in patients after myocardial infarction: effect of increasing intersection gap on measurements of left ventricular volume, ejection fraction, and wall thickness. *Radiology* 1999, 213, 513–20.
- [29] Sievers, B., Wiesner, M., Kiria, N., Speiser, U., Schoen S., Strasser RH., Influence of the trigger technique on ventricular function measurements using 3-Tesla magnetic resonance imaging: comparison of ECG versus pulse wave triggering. *Acta Radiol.* 2011, 52, 385–92.
- [30] Frauenrath, T., Fuchs, K., Dieringer, M. a, Özerdem, C., Patel N., Renz W., Greiser A., Elgeti T., Niendorf T., Detailing the use of magnetohydrodynamic effects for synchronization of MRI with the cardiac cycle: a feasibility study. *J. Magn. Reson. Imaging* 2012, 36, 364–72.
- [31] Flo, G.L., Glenny, R.W., Kudenchuk, P.J., Dougherty, C.M., Development and safety of an exercise testing protocol for patients with an implanted cardioverter defibrillator for primary or secondary indication. *Cardiopulm. Phys. Ther. J.* 2012, 23, 16–22.
- [32] Kaasalainen T, Pakarinen S, Kivistö S, Holmström M, Hänninen H, Peltonen J, Lauerma K, Sipilä O, MRI with cardiac pacing devices - safety in clinical practice. *Eur. J. Radiol.* 2014, 83, 1387–95.

10. Danksagung

An der Entstehung einer Dissertation ist niemals nur eine einzelne Person beteiligt. Daher möchte ich all jenen Personen danken, die die vorliegende Arbeit durch ihre Unterstützung und ihr Engagement in den vergangenen Jahren ermöglicht haben.

An erster Stelle möchte ich hier meinen Doktorvater nennen, Privatdozent Dr. Sohrab Fratz, der mich immer wieder in spannende wissenschaftliche Diskussionen verwickelt und damit meine Begeisterung für die klinische Forschung geweckt hat.

Auch meinem zweiten Betreuer, Professor Dr. Heiko Stern, der geduldig jede meiner unzähligen Fragen beantwortet hat, gilt mein besonderer Dank.

Außerdem möchte ich meiner Familie, allen voran meiner Mutter, danken, weil sie mich immer anspornen und ich mithilfe ihrer Liebe und Unterstützung das Beste aus mir heraushole.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten, an dessen Seite ich mehr schaffe, als ich mir je zugetraut hätte und der mich durch alle Lebenslagen begleitet.

Ohne all diese Menschen hätte ich meine Dissertation niemals fertigstellen können, weshalb ich ihnen auf diesem Weg von ganzem Herzen danke.